National Research Council Canada | Conseil national de recherches Canada

Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality | Comité associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement

Environmental Secretariat | Secrétariat de l'environnement

ANNOUNCEMENT OF PUBLICATION

POLYCHLORINATED DIBENZO-ρ-DIOXINS: Criteria for their effects on man and his environment (NRCC No. 18574)

and

POLYCHLORINATED DIBENZO-ρ-DIOXINS: Limitations to the current analytical techniques (NRCC No. 18576)

Polychlorinated dibenzo-ρ-dioxins (PCDDs) are now suspected to be ubiquitous contaminants in terrestrial and aquatic ecosystems of North America. There are 75 different PCDDs. Some, such as 2,3,7,8-dibenzo-ρ-dioxin, are known to be extremely toxic; some are claimed to be relatively harmless. In recognition of the need for an authoritative examination of implications surrounding these new perceptions, the NRC's Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality convened two panels of international experts to examine 1) the fundamental questions concerning the amounts, sources, routes, persistence and toxicity of PCDDs in the environment and 2) the adequacy of procedures for detecting, identifying and measuring PCDDs. Their findings have just been published in two separate reports. The monograph entitled "PCDDs: Criteria for their effects on man and his environment" reviews the sources of dioxins entering the Canadian environment, and presents an analysis of the persistence and fate of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin. Additionally, the document evaluates the criteria available for assessing the toxic effects of dioxins in general.

The Panel argues that it is man's total exposure to PCDDs, not simply to 2,3,7,8-dibenzo-ρ-dioxin, that is the issue. Within this context, they examined the requirements for assessment and have called for studies to determine if man is less sensitive to PCDDs than laboratory animals and to clarify the fate of mixtures of dioxins in the environment. They note that the research effort required to demonstrate the safety of chlorophenols (a major source of dioxins) is beyond our capabilities using traditional techniques for establishing a single chemical's safety. Suggestions are made for solutions to the dilemma.

The companion monograph, entitled "PCDDs: Limitations to the current analytical techniques", reviews and rates the adequacy of fifty-six techniques for analyzing polychlorinated-ρ-dioxins and considers the problems of separation, potential interferences, and sensitivity. The current status of bioanalytical methods and the requirements for laboratory safety are also examined.

The authors point out that the separation of 2,3,7,8-T_4CDD from the other 21 T_4CDD isomers became possible only in 1979 and that the separation procedures are sufficiently complex and time-consuming to require the use of less stringent levels of confirmation for many screening purposes. They caution that results obtained from the analysis of samples which have often been of a "grab-bag" nature may not indicate overall contamination patterns.

NRCC No. 18574
English version (251 pages)
Price: $8.00

CNRC n° 18575
Version française (à paraître)
Prix: $8.00

NRCC No. 18576
English version (184 pages)
Price: $8.00

CNRC n° 18577
Version française (à paraître)
Prix: $8.00

Available through prepaid purchase orders from

En vente, moyennant commandes prépayées au Service des

Publications, NRCC/NRC
Ottawa, Ontario, Canada K1A 0R6

National Research Council Canada | Conseil national de recherches Canada

Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality | Comite associe sur les criteres scientifiques concernant l'état de l'environnement

Environmental Secretariat | Secrétariat de l'environnement

ANNOUNCEMENT OF PUBLICATION

POLYCHLORINATED DIBENZO-p-DIOXINS:
Criteria for their effects on man and his environment (NRCC No. 18574)

and

POLYCHLORINATED DIBENZO-p-DIOXINS:
Limitations to the current analytical techniques (NRCC No. 18576)

Polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) are now suspected to be ubiquitous contaminants in terrestrial and aquatic ecosystems of North America. There are 75 different PCDDs. Some, such as 2,3,7,8-dibenzo-p-dioxin, are known to be extremely toxic; some are claimed to be relatively harmless. In recognition of the need for an authoritative examination of implications surrounding these new perceptions, the NRC's Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality convened two panels of international experts to examine 1) the fundamental questions concerning the amounts, sources, routes, persistence and toxicity of PCDDs in the environment and 2) the adequacy of procedures for detecting, identifying and measuring PCDDs. Their findings have just been published in two separate reports. The monograph entitled "PCDDs: Criteria for their effects on man and his environment" reviews the sources of dioxins entering the Canadian environment, and presents an analysis of the persistence and fate of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Additionally, the document evaluates the criteria available for assessing the toxic effects of dioxins in general.

The Panel argues that it is man's total exposure to PCDDs, not simply to 2,3,7,8-dibenzo-p-dioxin, that is the issue. Within this context, they examined the requirements for assessment and have called for studies to determine if man is less sensitive to PCDDs than laboratory animals and to clarify the fate of mixtures of dioxins in the environment. They note that the research effort required to demonstrate the safety of chlorophenols (a major source of dioxins) is beyond our capabilities using traditional techniques for establishing a single chemical's safety. Suggestions are made for solutions to the dilemma.

The companion monograph, entitled "PCDDs: Limitations to the current analytical techniques", reviews and rates the adequacy of fifty-six techniques for analyzing polychlorinated-p-dioxins and considers the problems of separation, potential interferences, and sensitivity. The current status of bioanalytical methods and the requirements for laboratory safety are also examined.

The authors point out that the separation of 2,3,7,8-T_4CDD from the other 21 T_4CDD isomers became possible only in 1979 and that the separation procedures are sufficiently complex and time-consuming to require the use of less stringent levels of confirmation for many screening purposes. They caution that results obtained from the analysis of samples which have often been of a "grab-bag" nature may not indicate overall contamination patterns.

NRCC No. 18574
English version (251 pages)
Price: $8.00

CNRC n° 18575
Version française (à paraître)
Prix: $8.00

NRCC No. 18576
English version (184 pages)
Price: $8.00

CNRC n° 18577
Version française (à paraître)
Prix: $8.00

Available through prepaid purchase orders from

En vente, moyennant commandes prépayées au Service des

Publications, NRCC/NRC
Ottawa, Ontario, Canada K1A 0R6

CONSEIL NATIONAL DE RECHERCHES DU CANADA

COMITE ASSOCIE SUR LES CRITERES SCIENTIFIQUES CONCERNANT

L'ETAT DE L'ENVIRONNEMENT

POLYCHLORODIBENZO-p-DIOXINES:

Critères relatifs à leurs effets sur l'homme et son environnement

SOUS-COMITE DES PESTICIDES ET DES COMPOSES ORGANIQUES INDUSTRIELS

en collaboration avec le

SOUS-COMITE DE L'EAU

Publication CNRC n° 18575

du

Secrétariat de l'environnement

Droits de la Couronne réservés

1982

En vente, moyennant commandes prépayées au:

Service des publications, NRCC/CNRC
Ottawa, Ontario K1A 0R6

Prix: $ 8.00

REMERCIEMENTS

Nous aimerions remercier tous ceux qui ont contribué au présent document, y compris les nombreuses personnes qui ont fait la revue et la critique des diverses ébauches. Nous voudrions aussi remercier Earl Maser et Pat Curry pour leurs efforts considérables en tant que rédacteurs; Bonnie Conlon, pour son aide dans le cas de certains des plus grands tableaux; Phil Spear, pour ses précieux commentaires; Kathy O'Connor et Mary Given, nos opératrices de machine de traitement des mots, pour leur patience et leur expertise lors des nombreuses révisions que le manuscrit a subies.

GROUPE D'EXPERTS

R. Frank (Président)
Laboratoire provincial d'analyse de
résidus de pesticides,
Ministère de l'Agriculture
et de l'alimentation de l'Ontario,
Guelph, Ont. N1G 2W1

M.J. Boddington (Secrétaire)
Secrétariat de l'environnement,
Conseil national de recherches du Canada,
100, Promenade Sussex,
Ottawa, Ont. K1A 0R6

J.R. Roberts, (responsable nommé)
Secrétariat de l'envrionnement,
Conseil national de recherches du Canada,
100, Promenade Sussex,
Ottawa, Ont. K1A 0R6

W.B. Crummett,
Analytical Laboratories,
Michigan Division,
574 Building,
Dow Chemical Company,
Midland, Mich. 48640

V. Douglas,
Direction générale de la protection
de la santé,
Direction de l'Hygiène du milieu,
Santé et Bien-être social du Canada,
Ottawa, Ont. K1A 0L2

D.L. Grant,
Division de la recherche toxicologique,
Direction de la protection de
la santé,
Santé et Bien-être social du Canada,
Ottawa, Ont. K1 0L2

P.A. Jones,
Direction du contrôle des contaminants,
Direction générale du contrôle des
incidences environnementales,
Environnement Canada,
Hull, Qué. K1A 1C8

I.W. Karasek,
Département de chimie,
Université de Waterloo,
Waterloo, Ont. N2L 3G1

H.A. McLeod,
Bureau d'innocuité des produits
chimiques,
Division de la recherche sur les
aliments,
Santé et Bien-être social du Canada,
Ottawa, Ont. K1A 0L2

S.H. Safe,
Département de chimie,
Université de Guelph,
Guelph, Ont. N1G 2W1

J. Singh,
Laboratoire de spectrométrie de
masse,
Division des services d'analyse,
Agriculture Canada,
Ottawa, Ont. K1A 0C5

H. Tosine,
Section des pesticides,
Division des Services de
laboratoire,
Ministère de l'environnement de
l'Ontario,
Resources Road,
Rexdale, Ont.

R. Willes,
HMW and Associates Ltd.,
Conseillers en santé et sécurité,
C.P. 6986, Station J,
Ottawa, Ont.

Le Comité associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement a été constitué par le Conseil national de recherches du Canada en réponse à un mandat du Gouvernement fédéral visant à élaborer des directives scientifiques pour définir la qualité de l'environnement. Ce Comité s'intéresse strictement aux critères scientifiques, les normes de pollution et les objectifs étant la responsabilité des autorités de réglementation et étant établis dans le but de lutter contre la pollution. Ces normes et objectifs sont d'abord basés sur des critères scientifiques, mais ils tiennent compte également de l'impact socio-économique optimal des mesures proposées ainsi que de l'état de la technologie du moment.

Le programme du Comité associé comprend l'appréciation des données disponibles portant sur les risques qu'entraîne, pour les organismes récepteurs, la présence de polluants dans l'environnement canadien, ainsi que l'évaluation des principes fondamentaux et des connaissances scientifiques qui y sont apparentés. On s'intéresse surtout aux polluants et récepteurs (et leurs interactions) qui sont importants pour notre pays, car les évaluations faites dans d'autres pays ou dans d'autres régions ne s'avèrent pas toujours pertinentes pour le Canada.

Les membres du Comité associé, de ses Sous-comités et des ses Groupes d'experts siègent à titre volontaire et sont choisis suivant leur compétence individuelle et leur expérience applicable, tout en tenant compte de l'équilibre qu'il faut conserver entre tous les secteurs au Canada. La responsabilité de la qualité des documents d'étude appartient au Comité associé. Chaque rapport est soigneusement revu suivant une méthode comprenant plusieurs étapes, méthode qui a été établie et qui est contrôlée par le Conseil national de recherches du Canada afin de conserver l'objectivité dans la présentation de connaissances scientifiques, la publication et la diffusion d'un rapport n'étant effectuées qu'après révision complète.

Nous invitons les intéressés à émettre des commentaires sur les documents du Comité associé, commentaires qui seront ensuite soigneusement revus par des Groupes d'experts. On envisage la révision périodique de ces critères scientifiques au fur et à mesure des nouvelles connaissances.

Tous les documents publiés par le Comité associé le sont en français et en anglais.

MANDAT DU SOUS-COMITE DES PESTICIDES ET PRODUITS CHIMIQUES ORGANIQUES INDUSTRIELS

(1) Rédaction de rapports critiques faisant l'appréciation et la collation des diverses relations de cause à effet, permettant l'estimation des risques pour l'environnement liés à l'utilisation de produits chimiques organiques de synthèse au Canada. Ces documents établiront des critères servant à évaluer les modes d'utilisation présents et futurs; et

(2) Identification des lacunes dans les critères disponibles et préparation de recommandations pour la recherche future dans ces domaines.

Pour remplir ce mandat, le Sous-comité a dressé une liste d'un certain nombre des composés prioritaires qui feront l'objet d'études. Des rapports de grande portée mettront en perspective les observations diverses et quelque peu obscures dont fait état la littérature. Les documents comprennent des comptes rendus qui résument les critères disponibles et la recherche nécessaire. Ils contiennent également, les données sur lesquelles est basée la vue d'ensemble.

Le mandat du Sous-comité ne comprend ni l'élaboration d'objectifs et de normes, ni le développement d'évaluations des risques, ni l'établissement de modes d'emploi homologués au Canada. Le Sous-comité ne tient nullement compte des aspects techniques, économiques, esthétiques, juridiques ou politiques, mais s'intéresse uniquement à l'information scientifiques et aux critères environnementaux. Les documents constituent l'un des éléments nécessaires à la considération et à l'évaluation des risques. D'autres organismes, tant fédéraux que provinciaux, ont la responsabilité de décider des usages des produits chimiques organiques de synthèse au Canada et il leur apprtient de trouver un juste milieu entre les risques et les avantages associés à l'emploi de ces produits dans notre société.

Veuillez adresser toute demande de renseignements concernant les activités du Sous-comité au: Secrétariat de l'environnement du Conseil national de recherches du Canada, Ottawa (Canada).

TABLE DES MATIERES

		PAGE
LISTE DES FIGURES		11
LISTE DES TABLEAUX		12
LISTE DES APPENDICES		15
GLOSSAIRES DES ABREVIATIONS		16
1.0	MANDAT, DETERMINATION TECHNIQUE DES CRITERES SCIENTIFIQUES ET RECOMMANDATIONS	17
1.1	Mandat	17
1.2	Evaluation technique des critères scientifiques	20
1.3	Recommandations	32
2.0	APPORT, SOURCES ET NIVEAUX	39
2.1	Apport et sources	39
2.1.1	Chimiques	39
2.1.2	Combustion	40
2.1.3	Hypothèse de la "chimie du feu"	46
2.1.3.1	Introduction	46
2.1.3.2	Hypothèse	48
2.1.3.3	Vérifications de l'hypothèse	49
2.1.3.4	Etudes futures	53
2.1.4	Autres sources	54
2.1.5	Conjecture sur l'apport de PCDD dans l'environnement canadien	54
2.2	Résidus dans l'environnement canadien	60
3.0	PERSISTANCE DANS LES ECOSYSTEMES	67
3.1	Introduction	67
3.2	Prévision et vérification de descripteurs de processus environnementaux	68
3.2.1	Photolyse	68
3.2.1.1	Théorie de la prévision	69
3.2.1.2	Prévision et vérification	69
3.2.2	Volatilisation	70
3.2.2.1	Théorie de la prévision	70
3.2.2.2	Prévision et vérification	72
3.2.3	Sorption par les sédiments	72
3.2.3.1	Théorie de la prévision	72
3.2.3.2	Prévision et vérification	74

POLYCHLORODIBENZO - p - DIOXINES:

CRITÈRES RELATIFS À LEURS EFFETS SUR L'HOMME ET SON ENVIRONNEMENT

CNRC N° 18575

TABLE DES MATIERES (SUITE)

		PAGE
3.2.4	Dégradation microbienne	75
3.2.4.1	Théorie de la prévision	75
3.2.4.2	Prévision et vérification	75
3.2.5	Bioaccumulation	75
3.2.5.1	Théorie de la prévision	75
3.2.5.2	Prévision et vérification	77
3.2.6	Critique	77
3.3	Prévision de la persistance dans un écosystème aquatique	77
3.3.1	Introduction	77
3.3.2	Définition de l'écosystème	79
3.3.3	Définition des polluants	79
3.3.4	Distribution relative et devenir	83
3.4	Conséquences pour l'interprétation des données provenant de la surveillance	86
3.4.1	Taux d'apport et identification des matrices indicatrices	86
3.4.2	Choix des matrices indicatrices dans les milieux aquatiques	89
4.0	TOXICOLOGIE GENERALE	93
4.1	Introduction	93
4.2	Pharmacocinétiques et catabolisme	93
4.2.1	Absorption	93
4.2.2	Distribution dans les tissus	94
4.2.3	Rétention et transfert placentaire	96
4.2.4	Elimination	96
4.2.4.1	Taux	96
4.2.4.2	Voies d'élimination	98
4.2.4.3	Catabolisme	98
4.3	Toxicopathologie	100
4.3.1	Signes généraux de toxicité	100
4.3.2	Signes et symptômes chez l'homme	101
4.3.3	Effets hématologiques	102
4.3.4	Effets biochimiques	103
4.3.4.1	Effets biochimiques cliniques	103
4.3.4.2	Induction enzymatique	103
	Hydroxylase d'hydrocarbure arylé (AHH)	104
	Acide δ-amino lévulinique synthéthase (ALAS)	105
	Glutathione-S-transférase β (GST)	105
4.3.5	Pathologie	105
4.4	Toxicité chez les oiseaux	107
4.5	Toxicité pour les poissons	108
4.6	Toxicité pour les cultures cellulaires	109

TABLE DES MATIERES (SUITE)

		PAGE
5.0	EVALUATION DES CRITERES TOXICOLOGIQUES	111
5.1	Choix de critères critiques	111
5.1.1	Introduction	111
5.1.2	Létalité aiguë	112
5.1.3	Toxicité chronique et pouvoir carcinogène	112
5.1.4	Effets tératogènes et pouvoir carcinogène	113
5.1.5	Potentiel mutagène	113
5.1.6	Immunotoxicité	113
5.1.7	Mécanisme de toxicité	114
5.2	Létalité aiguë	114
5.3	Toxicité chronique et pouvoir carcinogène	118
5.3.1	Etudes chroniques chez des rongeurs de laboratoire	118
5.3.1.1	PCDD admistrées comme contaminant d'autres produits chimiques	118
5.3.1.2	Administration exclusive de PCDD	118
A.	2,7-D_2CDD	118
B.	2,3,7,8-T_4CDD	119
C.	Mélange de H_6CDD	126
5.3.1.3	Mode d'action	127
5.3.1.4	Critique	129
5.3.2	Etudes de toxicité chronique chez les primates non humains	130
5.3.2.1	Etudes en laboratoire	130
5.3.2.2	Critique	131
5.3.3	Observations de toxicité chronique chez l'homme	131
5.3.3.1	Accidents en laboratoire	131
5.3.3.2	Accidents industriels	132
5.3.3.3	Exposition accidentelle de la population en générale	133
5.3.3.4	Critique	135
5.3.4	Extrapolation du pouvoir carcinogène des rongeurs à l'homme	135
5.3.4.1	Considérations d'ordre biologique	135
5.3.4.2	Considérations d'ordre statistique	136
5.3.4.3	Extrapolations	138
5.3.4.4	Critique	139
5.4	Effets tératogènes et touchant la reproduction	141
5.4.1	Données expérimentales	141
5.4.2	Critique	144
5.5	Potentiel mutagène	145
5.5.1	Mutagénèse bactérienne	145
5.5.2	Aberrations chromosomiques	146
5.6	Immunotoxicité	147
5.6.1	Sensibilité des animaux aux infections bactériennes et virales	148

TABLE DES MATIERES (SUITE)

		PAGE
5.6.2	Fonction immunitaire cellulaire	150
5.6.3	Fonction immunitaire humorale	153
5.6.4	Le système immunitaire chez l'homme	154
5.6.5	Critique	154
5.7	Mécanismes de toxicité	155
5.7.1	Etudes des mécanismes	155
5.7.2	Critique	161
6.0	EXPOSITION	165
6.1	Introduction	165
6.2	Voies d'exposition	165
6.2.1	Voie cutanée - Contact dermique	165
6.2.2	Voie alimentaire - Aliments	166
6.2.3	Voie respiratoire - Inhalation	171
6.2.4	Relation entre la voie d'exposition et le métabolisme ainsi que la bioaccumulation	172
6.3	Modes d'exposition	178
6.3.1	Modes d'exposition professionnelle	178
6.3.2	Modes d'exposition de la population en général	180
6.4	Exposition potentielle des Canadiens selon la voie et le mode	182
6.4.1	Voies et modes potentiels d'exposition professionnelle - Tableau 6-7	182
6.4.2	Modes et voies potentiels d'exposition de la population en général - Tableau 6-10	189
APPENDICES		193
BIBLIOGRAPHIE		241
INDEX DES SUJETS		275

LISTE DES FIGURES

FIGURE		PAGE
2-1	Relation potentielle possible entre diverses sources de PCDD dues aux CP, et différentes matrices environnementales où l'on a détecté des CP et des PCDD	62
2-2	Sources potentielles possibles de PCDD et leur relation avec les résidus de CP et de PCDD détectés dans les Grands Lacs	63
2-3	Relation potentielle entre sources et résidus de CP dans l'Est du Canada en vue de les utiliser comme indice de contamination par les PCDD	64
2-4	Relation potentielle entre sources et résidus de CP dans l'Ouest du Canada en vue de les utiliser comme indices de contamination par les PCDD	65
3-1	Schéma de la photodécomposition progressive des PCDD	69
3-2	Schéma représentant les déterminants du modèle de dynamique des polluants	82
3-3	Comparaison de l'accumulation à l'équilibre et de l'élimination de la 2,3,7,8-T_4CDD dans les compartiments d'un lac et d'un étang selon le modèle informatique	84
3-4	Mécanisme des processus d'élimination et toues dégradations possibles qui l'emportent sur la bioaccumulation	91
V-1	Tendances annuelles de l'utilisation des formules de 2,4-D pour la lutte contre les mauvaises herbes dans l'Ouest canadien	240

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU		PAGE
1-1	Liste des congénères des polychloro-dibenzo-ρ-dioxine classés par homologues et isomères	18
1-2	Résumé des doses correspondant aux critères toxicologiques pour les divers congénères de PCDD	26
2-1	Exemples de variations rapportés de la teneur en homologue et isomère de divers P_5CP	41
2-2	Plages et moyennes des teneurs en PCDD d'échantillons de P_5CP technique commercialisé au Canada	42
2-3	Niveaux de D_2-, T_3- et T_4CDD dans le 2,4-D	43
	A. Esters B. Amines	
2-4	Concentrations de PCDD dans les matières particulaires des gaz de cheminée et des cendres volantes précipités de façon électrostatique à 25 installations différentes	44
2-5	Etude hebdomadaire des concentrations dans des échantillons de cendres volantes en Ontario	45
2-6	Concentrations des isomères de T_4CDD détectées dans les cendres volantes aux Etats-Unis et en Europe	47
2-7	Certaines des données indiquant que des PCDD autre que la 2,3,7,8-T_4CDD sont aussi présentes dans les résidus biologiques	52
2-8	Estimations du tonnage des cendres volantes précitées de façon électrostatique et des matières particulaires émises dans des gaz de cheminée d'incinérateurs municipaux canadiens et d'autres processus d'incinération	56
2-9	Estimation de l'apport de PCDD dans l'environnement canadien par les principales sources identifiées	57
3-1	Prévision de la constante de vitesse pour la volatilisation de la 2,3,7,8-T_4CDD	71

LISTE DES TABLEAUX (SUITE)

TABLEAU		PAGE
3-2	Vitesses comparatives de volatilisation de la 2,3,7,8-T_4CDD et d'autres composés persistants	73
3-3	Résumé des constantes de partage, de transfert et de décomposition prévues pour la 2,3,7,8-T_4CDD	78
3-4	Caractéristiques de base des systèmes aquatiques standard	80
3-5	Paramètres pour la 2,3,7,8-T_4CDD	81
3-6	Comparaison des conditions à l'équilibre avec apport constant	85
3-7	Coefficients de partage approximatifs relatifs obtenus grâce à la méthode de calcul des fragments	87
4-1	Concentrations de 2,3,7,8-T_4CDD dans les tissus humains	95
4-2	Demi-vie par élimination estimée pour la 2,3,7,8-T_4CDD chez diverses espèces	97
5-1	Classification des toxiques en catégorie de toxicités relatives	117
5-2	Résumé des néoplasies observées chez des rats Sprague-Dawley ayant reçu pendant 78 semaines qu'une alimentation contenant des teneurs subaiguës 2,3,7,8-T_4CDD	120
5-3	Nombres totaux et individuels de tumeurs de rats mâles et femelles présentant une incidence significativement différente par rapport aux rats témoins non-traités	122
5-4	Valeurs estimées et limites inférieures de confiance à 95% approximatives (LIC) de la "dose pratiquement sûre" de 2,3,7,8-T_4CDD à trois niveaux de risque, telles qu'obtenues par diverses méthodes d'extrapolation	140
5-5	Signes courants de la carence en vitamine A qui sont aussi caractéristiques de l'intoxication par la 2,3,7,8-T_4CDD	160

LISTE DES TABLEAUX (SUITE)

TABLEAU		PAGE
5-6	Congénères de PCDD à substitution aux quatre positions 2,3,7 et 8 (A) et à trois des positions 2,3,7 et 8 (B)	162
6-1	Résidus réels et potentiels de PCDD associés à l'alimentation, y compris la consommation canadienne, et estimation des concentrations permissibles de PCDD	168
6-2	Importance relative des voies respiratoire et alimentaire dans l'exposition xénobiotique des mammifères, des oiseaux et des poissons	173
6-3	Bioconcentration des PCB dans les oiseaux et leurs oeufs par voie alimentaire	177
6-4	Niveaux de PCDD et de PCDF dans les échantillons sanguins de travailleurs du textile et des tanneries après exposition aux P_5CP ou des dérivés de P_5CP	179
6-5	Extrapolation théorique des niveaux sanguins de O_8CDD à l'exposition aux produits en supposant des conditions constantes	181
6-6	Classements subjectifs des sources d'exposition	183
6-7	Modes d'exposition professionnelle au PCDD pour des groupes choisis de canadiens	184
6-8	Résumé sur l'estimation de l'exposition humaine à la H_6CDD dans le P_5CP	187
6-9	Dose moyenne de 2,4,5-T absorbée par des travailleurs en forêt pendant des opérations de pulvérisation	188
6-10	Modes secondaires d'exposition au PCDD de la population du Canada en général	190

LISTE DES APPENDICES

		PAGE
I.0	Données publiées récemment concernant la 2,3,7,8-T_4CDD dans les poissons des Grands Lacs	193
	A. Département de la santé de l'Etat de New York	195
	B. Ministère de l'Environnement de l'Ontario	203
	C. Santé et Bien-être social Canada	209
II.0	Critique et recommandations tirés de "Polychloro-dibenzo ρ-dioxine: Limites des méthodes analytiques actuelles" CNRC # 18576	215
III.0	Règlement sur les produits antiparasitaires concernant le 1,4,5-T	221
IV.0	Enregistrement du 2,4-D en vertu de la Loi sur les produits antiparasitaires	225
V.0	Données concernant l'usage agricole du 2,4-D dans l'Ouest canadien	231

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

PCDD	Polychlorodibenzo-ρ-dioxine
M_1CDD	Monochlorodibenzo-ρ-dioxine
D_2CDD	Dichlorodibenzo-ρ-dioxine
T_3CDD	Trichlorodibenzo-ρ-dioxine
T_4CDD	Tétrachlorodibenzo-ρ-dioxine
P_5CDD	Pentachlorodibenzo-ρ-dioxine
H_6CDD	Hexachlorodibenzo-ρ-dioxine
H_7CDD	Heptachlorodibenzo-ρ-dioxine
O_8CDD	Octachlorodibenzo-ρ-dioxine
PCDF	Homologues de polychlorodibenzofuranes comme pour PCDD, mais se servir de CDF
CP	Chlorophénol(s)
T_3CP	Trichlorophénol
T_4CP	Tétrachlorophénol
P_5CP	Pentachlorophénol
NaP_5CP	Pentachlorophénate de sodium
2,4-D	Acide 2,4-dichlorophénoxyacétique
2,4,5-T	Acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique
AHH	Hydroxylase d'hydrocarbures arylés
tonne	10^3 kilogrammes
kg	kilogramme
g	gramme
mg	milligramme (10^{-3})
µg	microgramme (10^{-6})
ng	nanogramme (10^{-9})
pg	picogramme (10^{-12})
fg	femtogramme (10^{-15})
s	seconde
d	jour
a	année

1.0 MANDAT, DETERMINATION TECHNIQUE DES CRITERES SCIENTIFIQUES ET RECOMMANDATIONS

1.1 MANDAT

On soupçonne maintenant que les polychlorodibenzo-p-dioxines sont des polluants omniprésents des écosystèmes terrestres et aquatiques. Il y a 75 PCDD différentes (Tableau 1-1), dont certaines sont reconnues comme extrêmement toxiques et d'autres prétendues relativement inoffensives. Voici les questions-clefs: quelles sont celles qui sont présentes dans notre environnement? A quel niveau? Quelle est leur toxicité relative? Si de nombreuses revues[α] de grande portée ont cerné certains aspects relatifs au développement des critères scientifiques, elles n'ont pas réussi à répondre à ces questions primordiales. Le groupe d'experts internationaux assemblé par le Comité associé du CNRC sur les critères scientifiques concernant la qualité de l'environnement a entrepris de:

1) établir la question-clef nécessaire pour cerner le sujet;
2) établir la justesse des critères scientifiques associés nécessaires pour donner les réponses et évaluer ces critères;
3) recommander les mesures à prendre pour améliorer la base de données.

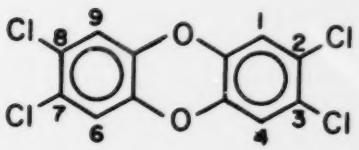
Une compréhension de la valeur de la méthodologie analytique est critique pour évaluer le problème. Spécialement, dans quelle mesure sommes-nous certains qu'une polychlorodibenzo-p-dioxine signalée a été identifiée correctement et mesurée avec précision? Au début de ses délibérations, le groupe d'experts a réalisé que l'étendue de ces questions était d'une complexité technique suffisante pour exiger la préparation d'une monographie annexe traitant spécifiquement de l'analyse chimique. Par conséquent, on publie concurremment "Polychlorodibenzo-p-dioxines: Limites des méthodes analytiques actuelles" (CNRC 1981a) et les commentaires pertinents que cette monographie contient sont utilisés pour l'analyse des critères scientifiques qui suivent.

Dans la présente monographie, le groupe d'experts s'est penché sur les questions fondamentales concernant la présence de polychloro-

---

[α] Pour les seules polychlorodibenzo-d-dioxines: Moore 1973; Blair 1973; IARC 1977; Cattabeni et coll. 1978; Esposito et coll. 1980; Enviro Control Inc. 1981; Hutzinger et coll. 1981a; ou combinées à d'autres composés, surtout l'herbicide 2,4,5-T: Young et coll. 1976b; CNRC 1978; Ramel 1978; Bovey et Young 1980; Nicholson et Moore 1979; Kimbrough 1980; et P_5CP: EPA 1978 a,b,c; Rao 1978; Jones 1981.

Tableau 1-1. Liste des congénères[α] des polychlorodibenzo-p-dioxines classés par homologues[β] et isomères[γ]; (nombres d'isomères).



Système de numérotation des congénères

MONOCHLORO-(2)

1; 2;

DICHLORO-(10)

1,2; 1,3; 1,4;
1,6; 1,7; 1,8;
1,9; 2,3; 2,7;
2,8;

TRICHLORO-(14)

1,2,3; 1,2,4;
1,2,6; 1,2,7;
1,2,8; 1,2,9;
1,3,6; 1,3,7;
1,3,8; 1,3,9;
1,4,6; 1,4,7;
1,7,8; 2,3,7;

TETRACHLORO-(22)

1,2,3,4: 1,2,3,6;
1,2,3,7; 1,2,3,8;
1,2,3,9; 1,2,4,6;
1,2,4,7; 1,2,4,8;
1,2,4,9; 1,2,6,8;
1,2,6,7; 1,2,7,8;
1,2,6,9; 1,2,8,9;
1,2,7,9; 1,3,6,9;
1,3,6,8; 1,3,7,9;
1,3,7,8; 1,4,7,8;
1,4,6,9; 2,3,7,8;

PENTACHLORO-(14)

1,2,3,4,6; 1,2,3,4,7;
1,2,3,6,7; 1,2,3,6,8;
1,2,3,6,9; 1,2,3,7,8;
1,2,3,7,9; 1,2,3,8,9;
1,2,4,6,7; 1,2,4,6,8;
1,2,4,6,9; 1,2,4,7,8;
1,2,4,7,9; 1,2,4,8,9;

HEXACHLORO-(10)

1,2,3,4,6,7;
1,2,3,4,6,8;
1,2,3,4,6,9;
1,2,3,4,7,8;
1,2,3,6,7,8;
1,2,3,6,7,9;
1,2,3,6,8,9;
1,2,3,7,8,9;
1,2,4,6,7,9;
1,2,4,6,8,9;

HEPTACHLORO-(2)

1,2,3,4,6,7,8;
1,2,3,4,6,7,9;

OCTACHLORO-(1)

1,2,3,4,6,7,8,9;

[α] Le mot congénère est un terme général utilisé pour désigner les isomères de tous les homologues; il y a donc en tout 75 congénères de PCDD.

[β] Dans la présente publication, on définit comme homologue un groupe constitué d'isomères contenant un nombre donné d'atomes de chlore; ainsi la série homologue tétrachlorée contient donc 22 isomères.

[γ] Dans une série homologue, on différencie les isomères par la position (indice numérique) des atomes chlore.

dibenzo-p-dioxines dans le milieu.[α] Ces questions sont essentiellement: quantité? source? devenir? durée de séjour? toxicité? exposition?

Parmi les propriétés chimiques, biologiques et toxiques que les polychlorodibenzo-p-dioxines ont en commun avec la plupart des hydrocarbures aromatiques halogènés, citons:

(i) un noyau aromatique relativement stable;
(ii) un grand nombre d'isomères pour chacun des homologues;
(iii) dans le cas des hydrocarbures aromatiques les plus halogénés (exception faite des polychloroazobenzènes), une inertie relative aux acides, aux bases, à l'oxydation, à la réduction et à la chaleur;
(iv) on estime que des réactions d'intoxication du même genre sont provoquées par certains congénères déterminés dans chaque groupe;
(v) l'augmentation de la teneur en halogènes cause l'accroissement de la stabilité chimique et environnementale ainsi que de la lipophilie.

La stabilité chimique et environnementale associée à la lipophilie fait qu'on peut les détecter partout dans l'écosystème (p. ex. Wasserman *et coll.* 1979).

Dans le grand public, le mot "dioxines" est devenu synonyme de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine seulement. Par conséquent, nous avons évité d'employer le mot "dioxines" et nous nous sommes servi du nom chimique complet ou de l'abréviation appropriée (voir le glossaire des abréviations). En fait, les polychlorodibenzo-p-dioxines forment un groupe de 75 congénères ayant la mêmes structure de base (Tableau 1-1). En les classant selon le nombre d'atomes de chlore présent, il y a sept séries homologues, et la position précise de ces atomes détermine les isomères particuliers. Plutôt qu'un isomère donné, c'est le groupe en entier qui constitue le sujet de ce document.

[α] Nous n'avons pas l'intention de faire une revue exhaustive de la littérature existante. Le groupe a examiné la littérature dont les services de recherche de l'Institut canadien pour l'information scientifique et technique lui a fait part, y compris tous les manuscrits obligeamment fournis par leurs auteurs respectifs jusqu'à mars 1981. Pendant la révision, on a ajouté quelques références pertinentes.

1.2 EVALUATION TECHNIQUE DES CRITERES SCIENTIQUE

Section de texte

Prologue

Le grand nombre de publications de qualité au sujet des polychlorodibenzo-p-dioxines atteste des progrès importants dans le domaine de l'analyse chimique et de la toxicologie pendant la dernière décennie. Aux Etats-Unis seulement, on évalue le coût de ces études à au moins 100 millions de dollars. Il s'ensuit que les renseignements concernant la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine dépassent de loin ceux qui sont normalement disponibles pour déterminer l'impact sur l'environnement des autres polluants prioritaires. Il est aussi évident maintenant que le 2,4,5-T, un herbicide du type phénoxy, n'est pas la seule source de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine et qu'une bien plus grande quantité de beaucoup des 74 autres polychlorodibenzo-p-dioxines pénètre dans l'environnement à partir de diverses sources. Les intérêts de bien des chercheurs se sont portés vers ces autres polychlorodibenzo-p-dioxines ou les polychlorodibenzofuranes, même si notre compréhension des critères scientifiques est loin d'être complète.

Aperçu sur les apports à l'environnement

A partir des données limitées accessibles, nous avons estimé qu'un maximum de 1.5 tonne métrique de polychlorodibenzo-p-dioxines pouvait pénétrer chaque année dans l'environnement canadien. Les sources principales identifiées sont reliées à l'usage des chlorophénols dans l'industrie du bois, mais des quantités considérables viennent aussi de la combustion de matériaux organiques. On ne connaît pas l'importance de la contribution du rejet de produits chimiques, mais il se peut qu'il constitue une source ponctuelle de contamination locale. L'usage actuel des herbicides comme le 2,4,5-T et le Silvex ne contribue pas de façon importante à l'apport dans l'environnement. Cependant, le 2,4,-D est une source importante de di-, de tri- et de tétrachlorodibenzo-p-dioxines, même si on ne croit pas que les polychlorodibenzo-p-dioxines présentes dans le 2,4,-D soient particulièrement toxiques.

2.1.5
2.1.1
2.1.4
2.1.5
Tableau 1-2

On ne peut pas déterminer de façon sûre la quantité totale de polychlorodibenzo-p-dioxines qui pénètrent dans l'environnement canadien puisqu'on n'a pas pleinement défini les niveaux types dans la plupart des produits sur le marché. Cependant, la forte utilisation de pentachlorophénol explique pourquoi l'octachlorodibenzo-p-dioxine constitue plus des 3/4 de la charge totale de pollution par les polychlorodibenzo-p-dioxines de sources connues. Des quantités importantes d'hexachlorodibenzo-p-dioxines et d'heptachlorodibenzo-p-dioxines,

2.1.2
2.1.1

des dioxines très toxiques, parviennent aussi dans l'environnement à cause de l'emploi de chlorophénols ou de la combustion. Section 2.1.2

Rôle de la combustion

Même si, maintenant, on accepte en général le rôle que joue la combustion comme source potentielle de nombreuses polychlorodibenzo-p-dioxines, on ne connaît pas les conditions thermiques qui maximisent leur production. On sait que des précurseurs des dibenzo-p-dioxines se forment par simple addition de chlorure d'hydrogène à la flamme d'un bec Bunsen. Il existe maintenant un grand nombre d'observations indépendantes de la formation de polychlorodibenzo-p-dioxines par suite de divers processus de combustion, dont celle de combustibles fossiles, du bois dans les poêles et des cigarettes. La plupart des recherches ont porté sur l'incinération des déchets par les municipalités et l'on a trouvé bien des homologues de polychlorodibenzo-p-dioxines. La quantité émise varie beaucoup, probablement selon le genre de matériaux brûlés et aussi les conditions de combustion. Au Canada, on a détecté des résidus dans les cendres volantes, mais l'on n'a fait que confirmer la nature des homologues, sans déterminer de façon précise la teneur de chacun d'entre eux ou de leurs isomères. Cependant, en se basant sur une étude effectuée sur l'équipement d'une municipalité des Etats-Unis, on peut dire que la combustion est chaque année une source de pollution de l'environnement canadien par la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine aussi importante que l'herbicide phénoxy 2,4,5-T pendant la période d'usage maximum. Alors que le manque de renseignements ne permet pas de tirer une conclusion sûre, on doit s'interroger sur la prédominance de l'attention apportée au 2,4,5-T comme source. 2.1.3 2.1.2 2.1.2

Résidus dans l'environnement et détection

Il existe très peu de données concernant les niveaux de résidus de polychlorodibenzo-p-dioxines dans l'environnement canadien, surtout de données qui se rapportent à la condition chez l'humain. Au Canada, on a rapporté l'existence de résidus de polychlorodibenzo-p-dioxines dans le foie de poulets et de poissons. On ne sait pas si les résultats sont caractéristiques de la contamination moyenne ou s'ils sont des artefacts dus à un programme d'échantillonnage très limité et erroné. Présentement, on doit se fier presque entièrement aux rapports publiés dans d'autres pays pour déterminer les résidus au Canada. 2.2

La validité des données sur les résidus dépend de la méthode analytique, c'est pourquoi on l'a examinée au complet. Voici trois des plus sérieuses faiblesses identifiées par le groupe d'experts: Section App. II

a) manque de procédés d'échantillonnage validés de la matrice,
b) manque d'études complètes sur l'efficacité des techniques d'extraction et
c) absence de normes appropriées.

Le groupe a trouvé que les procédés généralement utilisés ne fournissent pas un échantillon homogène représentatif de la matrice, mais essentiellement un simple échantillon au hasard sans base statistique définissable. Bien qu'il y ait des exceptions notables, les résultats sont simplement caractéristiques de l'échantillon analysé, mais pas nécessairement représentatifs du gros de la matrice considérée. On a évalué partiellement la qualité de l'extraction des échantillons en comparant les différentes techniques, les solvants d'extraction, etc., mais bien des données n'ont pas encore été publiées. Il est particulièrement difficile de déterminer avec précision et certitude l'efficacité d'une technique d'extraction.

Les auteurs du rapport en question ont aussi souligné le fait que si l'on peut déterminer avec certitude la teneur en homologues, on peut se fier beaucoup moins, à quelques exceptions près, à la détermination de la nature précise des isomères de polychlorodibenzo-p-dioxines. Selon le groupe, on a démontré que dans l'état actuel des connaissances on peut distinguer sans équivoque un homologue d'un autre grâce à la spectrométrie de masse basse résolution avec un bon degré de certitude pour la plupart des matrices. Ceci n'est pas vrai dans le cas des isomères, car ce n'est que récemment qu'on a pu différencier la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine des 21 autres isomères tétrachlorés, des 10 isomères hexachlorés et des 2 isomères heptachlorés. En général, on n'a pas développé cette technique pour les autres homologues. Il est important de réaliser que, avec la plupart des autres procédés décrits pour l'identification des tétrachlorodibenzo-p-dioxines, il est possible d'identifier comme un seul isomère deux ou plusieurs isomères contenus dans l'extrait purifié d'un échantillon. Cela signifie qu'il y a souvent beaucoup d'incertitudes concernant la présence d'un isomère spécifique de tétrachlorodibenzo-p-dioxine comme la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine. Il est nécessaire d'étudier la valeur de toute la technique de séparation avant de tirer des conclusions. App. II

Les procédés de confirmation s'appuient fortement à la fois sur la spectrométrie de masse et sur le pouvoir de résolution des différentes colonnes capillaires de chromatographie gaz-liquide. Lorsque les méthodes sont suivies à la lettre, on peut être raisonnablement sûr que les observations indiquant la présence de chlorodibenzo-p-dioxine sont justes. Cependant, malgré une purification poussée, il est possible d'obtenir de faux résultats positifs. On a étudié les interférences possibles, mais pas d'une façon poussée. La confirmation finale se fait en associant la séparation des isomères et l'utilisation de la spectrométrie de masse haute résolution. Il est évident qu'il est impossible d'appliquer cette technique à tous les échantillons, mais jusqu'à ce qu'on comprenne mieux les interférences possibles, il sera nécessaire d'utiliser la spectrométrie de masse haute résolution pour les extraits finaux lorsqu'il faudra un haut degré de certitude, comme pour l'application de la loi.

Section App. II

Par conséquent, on met en doute la plupart des premières revendications concernant la pollution par la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine, et même les plus récentes sont incertaines. En plus des limitations provenant des techniques analytiques, on n'a effectué qu'un nombre limité d'échantillonnages des diverses matrices. Par conséquent, nous ne pouvons pas être tout à fait sûrs de l'étendue et du niveau de contamination, quels sont les systèmes contaminés ou si d'autres polychlorodibenzo-p-dioxines que la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzon-p-dioxine sont des polluants importants. Dans les Grands Lacs, on a rapporté que la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine était la polychlorodibenzo-p-dioxine prédominante, même si cela cache le fait qu'elle était la seule recherchée. D'habitude lorsqu'on a essayé de détecter les autres, on les a trouvées.

App. I

2.1.3.3

A mesure que la capacité analytique de détecter des quantités de plus en plus faibles de polluants du milieu progresse, chacune des découvertes successives est annoncée par une série de rapports. On sous-entend que les résidus n'existaient pas avant leur détection et que les humains courent de nouveaux dangers. Les prémisses sur lesquelles on conclut sont souvent inadéquates. La détection ne suppose pas un danger en soi puisque c'est le degré d'exposition qui détermine la réaction toxique. L'inquiétude créée par la parution prématurée de données fait que maintenant on répugne à faire paraître même les données qui sont tout à fait fondées. Cet état de choses nuit au libre échange de renseignements et à l'avancement de nos connaissances.

Même avec les réserves mentionnées ci-dessus, il existe maintenant suffisamment d'évidences suggérant que, à des niveaux très faibles, les polychlorodibenzo-p-dioxines, y compris la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine, pourraient être des polluants omniprésents en Amérique du Nord. On ne sait pas si la présence de résidus de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine est reliée surtout à la fabrication du 2,4,5-trichlorophénol et de ses dérivés ou à de la combustion. Faute de comprendre les processus régissant la persistance et le sort des polychlorodibenzo-p-dioxines, et par conséquent leur accumulation, on ne peut pas déterminer avec certitude les sources de pollution grâce aux programmes existants qui ne font que contrôler les niveaux de polychlorodibenzo-p-dioxines dans un biote comme celui des poissons et des oiseaux piscivores.

Section
2.2
3.3
3.4
6.2.4

Dans la conception des futurs programmes de surveillance, on doit reconnaître que, comme pour les polychlorobiphényles (PCB) et d'autres composés chimiques organiques persistants, on ne doit pas s'inquiéter uniquement du mode général de pollution, mais aussi de la présence de points chauds locaux causés par des déversements, accidentels ou non, de matériaux contaminés tels que cendres volantes, huiles, préservateurs pour bois, désinfectants et herbicides. La multiplicité des sources potentielles dans chaque partie développée du Canada signifie qu'il faut se documenter avec soin sur les usages locaux spécifiques et les modes de destruction des produits chimiques contaminés afin de déterminer quelles sont les zones prioritaires.

Sécurité pour les humains et critères toxicologiques

D'une façon pratique, les polluants du milieu ne sont importants qu'en relation avec la sécurité des humains ou, d'une façon plus générale, avec la qualité du milieu telle qu'elle est perçue pour les besoins ou les désirs des humains. On doit juger des dangers résultant de l'exposition de tout organisme aux polychlorodibenzo-p-dioxines selon les critères toxicologiques: décès, invalidité ou réduction de la capacité reproductive. Les effets à considérer les mieux connus sont: létalité à court terme ou aiguë des polychlorodibenzo-p-dioxines; effets à long terme comme leur pouvoir cancérigène; action immunodépressive qui peut causer l'augmentation de la prédisposition aux infections et peut-être la mort; et interférence avec les processus reproductifs, réduisant le potentiel reproducteur ou produisant des rejetons handicapés (tératogénèse). On commence à se faire une idée précise des effets toxicologiques de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine chez les animaux de laboratoire. On manque de données toxicologiques concernant ces effets dans le cas de toutes les autres polychlorodibenzo-p-dioxines.

5.1

On présente au Tableau 1-2 un résumé des données concernant la létalité, le pouvoir cancérigène et les effets sur la reproduction. La majeure partie des données suggère que les polychlorodibenzo-p-dioxines ne sont pas des agents mutagènes. On a démontré des effets immunodépresseurs, mais seulement après des études d'exposition à la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine à court terme et à doses relativement élevées. Ces données sont équivoques et contradictoires en termes de critères de détermination du potentiel de danger. Les divers congénères montrent une grande plage de létalité, allant de la "super toxique" 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine, à l'octachlorodibenzo-p-dioxine qui est en apparence "à peu près non toxique". On observe des variations considérables de la sensibilité des différentes espèces aux congénères déjà testés. Dans le cas de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine, elle varie de 1 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ chez le cobaye à 5000 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ chez le hamster de Syrie lorsque le produit est dans l'alimentation. On ne comprend pas entièrement les raisons de ces différences, mais comme on le verra, des études des mécanismes d'action pourraient aider à les expliquer.

Section

5.5

5.6

Tableau 1-2
Tableau 5-1

5.7

Interprétation des critères toxicologiques concernant les niveaux de résidus et les limites de détection analytique

Les données des autres critères toxicologiques, du pouvoir cancérigène et des effets sur la reproduction sont beaucoup moins complètes que celles concernant la létalité (Tableau 1-2). On n'a étudié en détail que la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (plus le pouvoir cancérigène d'un mélange standard de 31% de 1,2,3,6,7,8- et 67% de 1,2,3,7,8,9-hexachlorodibenzo-p-dioxine en l'administrant à des rats et à des souris). Ces critères sont de la plus grande importance du point de vue des limites de détection analytique requises pour le contrôle des résidus, surtout en ce qui concerne les dangers de l'exposition. Le niveau d'exposition ne montrant pas d'effets sur la reproduction chez les rats est de 1 $ng.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (Tableau 1-2), ce qui est équivalent à l'ingestion quotidienne totale de 60 ng de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine pour une femme de 60 kg. Des ingestions dans cette plage se produiraient lorsque la concentration moyenne dans toute l'alimentation atteindrait 30 $ng.kg^{-1}$ (en supposant l'ingestion quotidienne de 2 kg d'aliments). Le principal aliment du régime des Canadiens pour lequel on a exprimé des inquiétudes quant à la contamination par la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine est le poisson du lac Ontario. Si l'on suppose qu'une ration est de 120 g (environ 0.25 lb), on obtiendrait une ingestion de 60 µg en consommant chaque jour du poisson contenant 500 $ng.kg^{-1}$

5.3.1.2.A
5.3.1.2.B
App. OO

6.0

App. I
6.2

Tableau 1-2. Résumé des doses correspondant aux critères toxicologiques pour les divers congénères de PCDD (deux chiffres significatifs).

Homologue	Isomère	Létalité aiguë				Indication de l'AHH	Pouvoir cancérigène (rat)		Effets tératogènes et sur la reproduction (rat)			
		Plage des DL_{50} Vertébrés ($\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$)	DL_{50} Cobaye[β] ($\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$)	En comparaison de[β] la 2,3,7,8-T_4CDD Cobaye	Souris	En comparaison de[ε] la 2,3,7,8-T_4CDD (cellules d'hépatome de rat)	Minimum avec effet ($\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$)	Aucun effet observé	Effets à la naissance	Effets embryotoxiques	Aucun effet tératogène ($\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$)	Aucun effet sur la reproduction
D_2CDD	2,7-	>2,000,000[α]				33,000					100,000[η]	
	2,8-	300,000[β]	>300,000	>150,000		33,000						
T_3CDD	2,3,7-	30,000[β]	30,000	15,000	>1500	3100						
T_4CDD	2,3,7,8- 1,3,7,8- 1,2,3,9-	2-5000[β γ]	2	1	150	1 240 1700	1 x 10^{-4}[ζ]	1 x 10^{-3}[ζ]	1 x 10^{-1}[η]		3 x 10^{-2}[η]	1 - 2 x 10^{-1}[η]
	1,2,3,4-	>1,000,000[δ]				33000					800,000	
P_5CDD	1,2,3,7,8-	3-338[β]	3	1.5	170	15						
	1,2,4,7,8-	1100-5000[β]	1100	560	>2500	330,000						
H_6CDD	1,2,3,4,7,8- 1,2,3,6,7,8- 1,2,3,7,8,9- 1,2,3,6,7,9-	70-800[β] 70-1300[ε] 60-1400[ε]	73 70-100 60-100	40 40 40	410 630 >720	21 85 130 220,000	36 x 10^{-2}[ζ]		100[η]	1-10[θ]	1 x 10^{-1}[θ]	
H_7CDD	1,2,3,4,6,7,8- 1,2,3,4,6,7,9-	>600-[β]	>600	>300		370 10000						
O_8CDD		>1,000,000[α]				53000			500,000[α]			

[α] Schwetz et coll. (1973).

[β] McConnel et coll. (1978a).

[γ] Olson et coll. (1980b), Henke et coll. (1981).

[δ] Saint-Ruf (1978).

[ε] Bradlaw et Casterline (1979).

[ζ] Section 5.3.1.2.B.

[η] Section 5.4

[θ] Section 5.3.1.2.C, mélange de 31% de 1,2,3,6,7,8- H_6CDD et 67% de 1,2,3,7,8,9- (pourcentages de H_6CDD totale).

de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine. Cela suppose que les autres aliments ne sont pas contaminés. Etant donné la nature possiblement omniprésente du polluant, cette présomption n'est pas nécessairement prudente. Section 6.2

Les doses de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine pour lesquelles on n'a pas détecté chez les rats d'effets cancérigènes ou observé d'effets sur la reproduction sont essentiellement les mêmes (Tableau 1-2). De façon superficielle, on pourrait utiliser le même raisonnement. Cependant, dans le cas du pouvoir cancérigène, on a communément utilisé quelques techniques d'extrapolation parce que l'on ignore s'il existe ou non un niveau où il n'y a pas d'effets. Bien que l'on prétende que ces extrapolations donnent une base conservatrice aux critères, leur applicabilité à la situation de l'humain reste à prouver. Cependant, les évaluateurs utilisent ces techniques d'extrapolation pour définir les niveaux de danger acceptables (c'est-à-dire une "dose pratiquement sûre" prédisant l'augmentation de 1 cancer par million d'individus). Dans le cas de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzon-p-dioxine, la "dose pratiquement sûre" la plus utile obtenue par ces techniques d'extrapolation semble se trouver dans la plage de 30 à 90 $fg.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine ou entre 2 et 6 $pg.d^{-1}$ pendant la vie d'un individu de 70 kg. Ces valeurs sont environ 10,000 fois plus faibles que celles obtenues pour les effets sur la reproduction. 5.3.4 5.3.4.4

En termes de consommation alimentaire, la concentration moyenne de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine dans le régime quotidien d'une personne de 70 kg devrait être, en se basant sur ces extrapolations, de seulement 1-5 $pg.kg^{-1}$. Si l'on supposait que le poisson était la seule source dans tout le régime, l'ingestion quotidienne de 120 g (0.25 lb) devrait, selon ces prémisses, être du poisson ne contenant que 20-50 $pg.kg^{-1}$ de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine. En acceptant un cancer pour 10,000 individus, et une seule consommation hedbomadaire de poisson, la concentration acceptable de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine serait de 14-35 $ng.kg^{-1}$ de poisson, c'est-à-dire juste au-dessus de la limite mesurable de 3-30 $ng.kg^{-1}$ ou 2-3 fois la limite de détection. Les évaluations fondées sur la non-observation d'effets cancérigènes chez le rat, comme l'évaluation récente du danger faite par les organismes de règlementation des Etats-Unis et du Canada, concordent avec la "dose pratiquement sûre" prévue correspondant à un danger de 1 cancer pour 10,000 individus. App. II App. I 5.3.4.4

Ainsi, si seul le poisson est contaminé, si l'on ne considère que la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine comme importante, et si les effets sur la reproduction sont seuls critiques, nos capacités analytiques sont tout juste adéquates. D'un autre côté, si l'on présume que toute l'alimentation est contaminée, les critères des effets sur la reproduction donnent des niveaux d'exposition due à l'alimentation situés très près de la limite mesurable actuelle et ne laissent, par conséquent, aucune marge d'erreur. Cependant, si l'on utilise les critères établis pour le pouvoir cancérigène, en employant les techniques d'extrapolation et le niveau de danger le plus conservateur, nos capacités analytiques ne sont pas adéquates pour la détection, sans parler de mesure, pour n'importe quelle technique d'évaluation. Section

La question de la sensibilité humaine et sa solution grâce à la relation structure-activité

C'est le moment de se poser la question de l'applicabilité à la situation humaine des critères scientifiques sur le pouvoir cancérigène. Les polychlorodibenzo-p-dioxines font partie de notre vie de façon si évidente, à cause de l'utilisation du feu pour le chauffage et la cuisson, qu'on peut suggérer que l'être humain y a développé une résistance; s'il est atypique par rapport aux autres organismes, les problèmes d'extrapolation peuvent ne pas être réels. Le groupe d'experts conclut que l'hypothèse de la sensibilité atypique de l'humain mérite autant d'attention que l'amélioration des limites de détection analytique.

De l'avis du groupe d'experts la réponse à certaines de ces questions peut être mieux obtenue par un examen approfondi des relations fondamentales structure-activité réflétées par la fixation sur un récepteur spécifique et l'importance de l'induction enzymatique (comme l'hydroxylase d'hydrocarbures arylés) qui sont rattachés aux effets toxiques. Les progrès effectués dans ce domaine en moins d'une décennie sont démontrés par les parallèles découverts entre la toxicité aiguë des divers congénères de polychlorodibenzo-p-dioxine et: 5.7

(a) leur capacité d'induire l'activité de l'hydroxylase d'hydrocarbures arylés;

(b) la concordance chez les souris de la sensibilité héréditaire et de l'activité de l'hydroxylase d'hydrocarbures arylés.

De plus, pour la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine, on a découvert dans le cytoplasme un récepteur protéinique soluble (le cytosol) sur lequel les autres polychlorodibenzo-p-dioxines se fixent de façon compétitive. On ne connaît pas encore la relation entre ces mécanismes et observations, et la cause ultime de la mort et de la sensibilité des humains, mais ce domaine de recherches est plein de promesses.

On n'a testé l'hypothèse structure-activité que de façon partielle, même si elle apporte en général une bonne indication de la létalité relative des congénères de polychlorodibenzo-p-dioxines. Il y a des exceptions notables: ainsi, en se basant sur l'induction de l'hydroxylase d'hydrocarbures axylés, on ne s'attendrait pas à ce que la 1,2,4,7,8-pentachlorodibenzo-p-dioxine soit aussi mortelle que l'octachlorodibenzo-p-dioxine ou la 2,3,7-trichlorodibenzo-p-dioxine, alors qu'elle l'est en fait beaucoup plus que les deux autres pour le cobaye (Tableau 1-2). Section

Parmi les onze congénères dont la létalité aiguë a été testée (Tableau 1-2), il y en a sept, dont la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine, qu'on peut classer comme "super toxique", même si certaines d'entre elles sont mille fois moins toxiques que la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine. On peut classer la 2,3,7-trichlorodibenzo-p-dioxine comme "extrêmement toxique", alors que la 2,7-dichlorodibenzo-p-dioxine, la 2,8-dichlorodibenzo-p-dioxine et l'octachlorodibenzo-p-dioxine sont considérées comme "pratiquement non toxiques". Tableau 1-2 Tableau 5-1

On peut exprimer certains doutes quant à la non-toxicité de l'octachlorodibenzo-p-dioxine. Sa faible solubilité suggère que l'excipient utilisé pour les études de dosage par voie orale pourrait causer une absorption inefficace et, par conséquent, les résultats seraient des artefacts des protocoles expérimentaux. Le cas pourrait être différent pour les matrices naturelles (p. ex. tissu). Tableau 3-7

Devenir et persistance

Comme pour bien d'autres hydrocarbures chlorés, les polychlorodibenzo-p-dioxines persistent très longtemps dans l'environnement. Quelle que soit la situation, la volatilisation y est le seul processus important d'élimination appuyé par des arguments théoriques solides. Il est vrai que les polychlorodibenzo-p-dioxines sont photolysées en présence de donneurs d'hydrogène; cependant, l'importance de cette observation dans la plupart des systèmes naturels n'est pas connue à cause du manque de renseignements sur le rôle et l'abondance des donneurs d'hydrogène. Dans les systèmes aquatiques ces processus seraient limités puisque la lumière diminue avec l'augmentation de la profondeur. A la surface du sol, on a utilisé des processus faisant intervenir la photolyse pour obtenir une décontamination rapide (la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine a une demi-vie de quelques heures). Cependant, enfoui dans le sol, ce matériau pourrait avoir une demi-vie beaucoup plus longue, dépassant 10 ans. La teneur en 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine des oeufs de goéland argenté du bassin du lac Ontario a montré une diminution progressive de 3.2.2 3.2.1

50% tous les deux ans pendant la dernière décennie. Les raisons de cette baisse sont inconnues à cause du manque de renseignements sur les processus de base influant sur le destin des polychlorodibenzo-p-dioxines. Nous ne pouvons pas encore établir le rapport entre ces observations et la détection d'homologues supérieurs. Section

Il n'existe pas de documentation concernant la persistance soit des chlorophénols, soit des polychlorodibenzo-d-dioxines dans le bois traité. Cependant, les chlorophénols, à l'état non-dissocié, devrait se volatiliser plus facilement que les polychlorodibenzo-p-dioxines; en fait, la volatilisation est peut-être le seul processus d'élimination des polychlorodibenzo-p-dioxines dans le bois. On ne sait pas non plus si la préservation à long terme provient, en partie, des propriétés des polychlorodibenzo-p-dioxines. Cependant, une fois entraînées dans le bois, les polychlorodibenzo-p-dioxines deviennent biodisponibles. Par exemple, on a trouvé que les porcs et les volailles, logés dans des enclos de bois traité au chlorophénol ou disposant de litière, en copeaux de bois traité étaient contaminés par des polychlorodibenzo-p-dioxines. CNRC (1981b)

6.2.2

Finalement, les polychlorodibenzo-p-dioxines aboutissent dans les milieux aquatiques. On doit apporter une attention particulière aux organismes qui les fréquentent, dont les mammifères et les oiseaux piscivores, car on pourrait les utiliser comme indicateurs de problèmes potentiels. Il y a peu de critères utiles pour déterminer l'impact des polychlorodibenzo-p-dioxines sur les organismes reliés au milieu aquatique. Des études limitées suggèrent que des teneurs en 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine semblables à celles produisant des problèmes de reproduction chez les rats affectent aussi le potentiel reproducteur des oiseaux. On a estimé que la létalité des poissons apparaissait à des teneurs inférieures à 700 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$). Ces études sont cependant trop limitées pour servir de critères de base sûrs. 3.4

4.4

4.5

Bioaccumulation et exposition de l'humain au danger

Les poissons peuvent accumuler de forts niveaux de polychlorodibenzo-p-dioxines. Dans le cas des oiseaux et de leurs oeufs, il est très probable qu'ils tirent ces dioxines de leur nourriture. Les oiseaux piscivores peuvent avoir une légère tendance à accumuler des polychlorodibenzo-p-dioxines à un niveau plus élevé que les poissons qu'ils consomment et constituent par conséquent des accumulateurs potentiels. Leur capacité reproductrice, comme celle des poissons, pourrait être un indicateur de la santé générale d'un milieu quant aux effets 6.2.2

6.2.4

3.4

des polychlorodibenzo-p-dioxines. Quand on décèle des effets, il semblerait prudent d'examiner si certains peuvent aussi être mis en évidence chez l'humain. Du point de vue épidémiologique, il n'y a pas de preuves concluantes d'effet des polychlorodibenzo-p-dioxines sur la population en général. L'exception possible est l'accident de Seveso où l'on a observé une augmentation importante de l'incidence de chloracné et de lésions neurologiques. Section 5.3.3

A cause de l'utilisation par l'humain de produits contaminés par des polychlorodibenzo-p-dioxines et de son exposition continuelle à des sous-produits de combustion, c'est lui qui est le premier sujet d'intérêt. Il est donc important de déterminer l'exposition subie par les Canadiens tant professionnellement que dans le cadre de leurs activités quotidiennes. Il est certain que l'exposition subie par les travailleurs de l'industrie du bois et par ceux qui appliquent les préservateurs sur le bois doit être suivie de près pour déterminer s'il existe un danger. En absence d'études canadiennes, le groupe a étudié de près les renseignements obtenus d'autres pays dans le but d'identifier les modes possibles d'exposition à craindre. Il reste encore à établir si les observations s'appliquent au Canada. 6.3 6.3.1 6.3.2

A part le poisson, on a examiné quelques échantillons d'aliments canadiens dans lesquels on a trouvé des polychlorodibenzo-p-dioxines dont la nature précise n'a pas été bien caractérisée. Nous ne savons pas si ces résidus sont représentatifs de la contamination de fond naturelle ou s'ils sont simplement reliés à des problèmes non représentatifs de l'industrie alimentaire. On ne sait pas non plus si la détection de résidus de chlorophénols dans divers aliments indique aussi une contamination par les polychlorodibenzo-p-dioxines. 6.2.2 2.2

Si ces découvertes ne fournissent pas de bases solides pour développer une évaluation des dangers dus à l'alimentation, elles indiquent qu'il est nécessaire de contrôler d'autres aliments que le poisson si l'on veut définir la situation canadienne. Parmi les autres aliments évidemment dignes d'attention, citons: les légumes cultivés ou entreposés dans des matériaux traités au chlorophénol et la viande des animaux élevés dans des enclos traités et sur des litières contaminées (comme les copeaux de bois). Bien que l'utilisation de matériaux traités (p. ex. bois traités au chlorophénol) ait été limitée en agriculture, on devrait déterminer l'efficacité du programme en question 2.2 6.2.2

A cause de la solubilité extrêmement faible des polychlorodibenzo-p-dioxines dans l'eau, l'eau potable ne constitue pas la première source de crainte. Dans la plupart des situations, l'apport par le derme ou l'alimentation présente un danger potentiel plus grand pour le public en général que l'eau. Dans certaines professions, l'inhalation peut être importante. La toxicité de ces composés par voie dermique ou par voie d'inhalation a reçu peu d'attention. La pertinence pour ces situations de la toxicologie, développée surtout par des études de l'alimentation, demeure en grande partie inconnue.

Section 3.0

5.3

Il faut une étude formelle de l'emploi en laboratoire des polychlorodibenzo-p-dioxines pour déterminer le protocole de sécurité adéquat. Même si les personnes qui s'occupent de l'analyse des polychlorodibenzo-p-dioxines ont porté beaucoup d'attention aux dangers causés par la manipulation des congénères les plus toxiques, on utilise beaucoup des polychlorodibenzo-p-dioxines très toxiques, surtout la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine, comme témoin positif dans bien des études biochimiques, physiologiques et toxicologiques. Dans ces cas, il y a eu peu d'études des dangers associés.

CNRC (1981a)

1.3 RECOMMANDATIONS

Le Groupe d'experts était chargé d'établir des critères scientifiques concernant les polychlorodibenzo-p-dioxines, d'évaluer l'utilité de tels critères et d'identifier les lacunes présentes dans nos connaissances. Les critères disponibles sont insuffisants et ne fournissent qu'une évaluation superficielle du problème des polychlorodibenzo-p-dioxines, quoique nos connaissances de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine soient suffisantes pour l'évaluation préliminaire des implications toxicologiques reliées à la détection de ces composés chimiques dans les aliments et les produits disponibles au Canada. Il serait peu réaliste de répéter les études pour chacun des 74 autres polychlorodibenzo-p-dioxines: même si on négligeait les considérations économiques, les besoins de personnel pour un tel projet dépasseraient largement nos capacités.

LE GROUPE RECOMMANDE QUE L'ON METTE L'ACCENT SUR LES ETUDES VISANT A ELUCIDER LES MODES D'ACTION DE BASE COMMUNS AUX 75 CONGENERES PLUTOT QUE SUR DES ETUDES RESTREINTES SUR UN SEUL COMPOSE.

PRIORITE I

(A) DETERMINATION DE LA SENSIBILITE DE L'HUMAIN AUX POLYCHLORODIBENZO-p-DIOXINES PAR COMPARAISON AUX AUTRES MAMMIFERES.

BUT: Déterminer la validité des techniques d'extrapolation appliquées aux critères concernant les effets cancérigènes et les effets sur la reproduction des polychlorodibenzo-p-dioxines de façon à pouvoir évaluer:

(i) le niveau présent de polychlorodibenzo-p-dioxines en fonction de la santé humaine;
(ii) la capacité des techniques analytiques présentes de fournir à l'humain une marge de sécurité acceptable;
(iii) les effets des mélanges de polychlorodibenzo-p-dioxines auxquels l'humain est exposé.

(B) EVALUATION ET SURVEILLANCE PERMANENTES DES NIVEAUX DE POLYCHLORODIBENZO-p-DIOXINES DEJA PRESENTS DANS L'ENVIRONNEMENT EN METTANT L'ACCENT SUR LES MATRICES ASSOCIEES DE PRES A L'HUMAIN (p. ex. ALIMENT) ET L'IDENTIFICATION DES SOURCES.

BUT: déterminer:

(i) les niveaux de fond des polychlorodibenzo-p-dioxines;
(ii) l'exposition humaine, en s'intéressant surtout à l'identification des groupes critiques courant un danger potentiel;
(iii) l'importance relative des sources de polychlorodibenzo-p-dioxines dans le contexte canadien de façon à évaluer l'efficacité des actions thérapeutiques possibles.

Critères spéciaux pour la surveillance

Développer un modèle du devenir, et les critères qui en découlent, décrivant les processus influant sur l'accumulation et la persistance des diverses polychlorodibenzo-p-dioxines dans l'environnement. Le but devrait être d'identifier les indicateurs généraux de contamination, car il est actuellement impossible de relier les résultats des études de surveillance aux vecteurs et aux sources.

PRIORITE II

DETERMINATION DE TOXICITE RELATIVE POUR LES POISSONS DES DIVERSES POLYCHLORODIBENZO-p-DIOXINES EN PRETANT SURTOUT ATTENTION AUX EFFETS IMMUNODEPRESSEURS OU A CEUX SUR LA REPRODUCTION.

BUT: Les poissons sont les premiers accumulateurs de polychlorodibenzo-p-dioxines et on a besoin de critères scientifiques pour déterminer les niveaux de contamination susceptibles de mettre en danger nos stocks.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES CRITERES SCIENTIFIQUES DANS LE CONTEXTE DE MESURES POSSIBLES

On pourrait prendre un certain nombre de mesures permettant de diminuer l'exposition de l'humain et, par conséquent, de ramener le besoin de recherches supplémentaires à un niveaux plus raisonnable. Le législateur dispose, en gros, de trois possibilités. Prenant pour acquis qu'il faut évaluer la situation de l'humain, chaque mesure demande le développement de critères supplémentaires; cependant, si l'on ne prend pas de dispositions législatives, il en faudra encore beaucoup plus.

MESURE 1: LIMITATION DE L'APPORT DE PCDD PAR LES SOURCES DE COMBUSTION

BUT: Réduction de l'apport par les sources qui ont conduit à une vaste distribution des polychlorodibenzo-p-dioxines dans l'environnement canadien, et qui continueront de le faire.

Voici les renseignements et les études spécifiques nécessaires en relation avec la mesure numéro 1:

(i) Amélioration de la connaissance du processus d'incinération, de façon à développer une méthodologie permettant de diminuer les émissions de polychlorodibenzo-p-dioxines.

(ii) Inventaire des sources de combustion au Canada et dans les états limitrophes des Etats-Unis afin de déterminer les quantités de polychlorodibenzo-p-dioxines émises et l'importance relative des diverses sources de combustion pour établir un ordre de priorité pour les mesures à prendre.

(iii) Détermination de la disponibilité des polychlorodibenzo-p-dioxines entraînées dans les matrices associées à la combustion, afin d'en évaluer l'importance toxicologique pour la faune et la flore.

MESURE 2: LIMITATION DE L'APPORT DE POLYCHLORODIBENZO-p-DIOXINES PAR SUITE DE L'USAGE ET DE LA FABRICATION DE CHLOROPHENOLS

BUT: Eliminer les principales sources de polychlorodibenzo-p-dioxines et ainsi:

(i) Réduire le nombre des situations d'exposition professionnelle et domestique à évaluer.
(ii) Diminuer le besoin de recherches sur la toxicologie par voie dermique ou par inhalation des polychlorodibenzo-p-dioxines, afin qu'elle ne constituent plus une priorité demandant une attention immédiate.

CHLOROPHENOLS - OPTION I: INTERDICTION DE TOUTES LES UTILISATIONS DE PENTA - ET DE TETRACHLOROPHENOLS

Parmi les exigences spécifiques de renseignements et d'études supplémentaires, citons:

Un inventaire des utilisations afin d'élaborer un programme de surveillance visant à déterminer l'efficacité de la mesure en insistant surtout sur l'indentification des situations où la période entre l'adoption de la mesure et la fin de l'apport est longue (p. ex. lixiviation des dépotoirs).

CHLOROPHENOLS - OPTION 2: REMPLACEMENT DU PENTACHLOROPHENOL DE QUALITE TECHNIQUE PAR DU TETRACHLOROPHENOL OU DES PRODUITS PURIFIES

On a déjà envisagé cette option qui diminuerait la présence de polychlorodibenzo-p-dioxines dans le produit et, par conséquent, les dangers pour certains groupes professionnels ou autres. Selon l'antithèse, l'administration de pentachlorophénol purifié à des rates gravides a soumis les foetus à des dangers tératogènes plus grands que celle de pentachlorophénol technique. Bien que les tétrachlorophénols purifiés et techniques soient moins foetotoxiques que le pentachlorophénol, le tétrachlorophénol technique contient du trichlorophénol, et par conséquent il y a possibilité d'augmenter l'apport dans l'environnement de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine. De plus, au moins sur les surfaces traitées, les mêmes polychlorodibenzo-p-dioxines se forment par l'action de la lumière sur les chlorophénols.

La démonstration de la viabilité de ce choix demandera:

(a) La détermination des taux de formation de polychlorodibenzo-p-dioxines à partir des chlorophénols dans les conditions environnementales susceptibles de se produire et les taux de destruction des polychlorodibenzo-p-dioxines dans les mêmes conditions, afin de savoir s'il y aura une diminution nette de l'apport de polychlorodibenzo-p-dioxines.

(b) Un bilan massique de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine pénétrant dans l'environnement par suite de l'emploi de tétrachlorophénols.

Voici les besoins spécifiques de renseignements et d'études additionnels associés à l'option numéro 2:

(i) Détermination des effets des formules sur le potentiel reproducteur des mammifères exposés par voie dermique ou par inhalation.

(ii) Mise au point d'un inventaire des processus de production et des fuites associées afin de déterminer si des polychlorodibenzo-p-dioxines pénètrent dans l'environnement en tant que sous-produits des techniques de purification.

(iii) Comme pour l'option 1 ci-dessus.

MESURE 3: MAINTIEN DU STATU QUO

RESULTAT: De l'avis du Groupe, le maintien du statu quo prolongera l'apport de grandes quantités de polychlorodibenzo-p-dioxines (situation où les inquiétudes exprimées dans la critique demeurent inchangées et où le besoin de critères exhaustifs, permettant l'évaluation de l'ensemble des polychlorodibenzo-p-dioxines deviendra de plus en plus aigu). Il faudra des décennies pour développer ces critères et l'incapacité prolongée d'évaluer adéquatement la situation mènera inévitablement, à long terme, à l'augmentation des critiques et de l'inquiétude.

Dans le cas en question, le groupe recommande l'obtention de critères scientifiques supplémentaires sur lesquels fonder les évaluations:

1. Une détermination soigneuse des Canadiens exposés aux concentrations les plus fortes de polychlorodibenzo-p-dioxines, des mélanges de polychlorodibenzo-p-dioxines auxquels ces Canadiens sont exposés, et du niveau et de la durée des expositions propres aux diverses voies d'absorption.

2. Une connaissance approfondie de la façon dont se manifestent les effets cancérigènes, immunodépresseurs et sur la reproduction de ces toxiques lorsque l'humain est exposé à des mélanges de polychlorodibenzo-p-dioxines, non seulement par voie alimentaire, mais aussi par voie dermique et par inhalation.

2.0 APPORT, SOURCES ET NIVEAUX

2.1 APPORT ET SOURCES

2.1.1 CHIMIQUES

Les sources de PCDD les mieux définies sont les chlorophénols (CP) et leurs dérivés. Une revue adéquate en a été faite par Esposito et coll. (1980). En bref, les PCDD détectées dans les homologues de CP sont les suivantes: la T_4CDD dans le T_3CP; les H_6-, H_7- et la O_8CDD dans le T_4CP et le P_5CP. Les dérivés de CP les mieux connus sont le 2,4-D, le 2,4,5-T et l'hexachlorophène. On a détecté des PCDD dans tous ces composés. On a découvert de la O_8CDD dans l'hexachlorobenzène, un composé de structure très voisine. En plus de détails concernant la contamination de ces composés, Esposito et coll. (1980) ont préparé une longue liste de produits chimiques pouvant être contaminés qu'il reste encore à étudier. Cette liste inclut un certain nombre de pesticides ou dérivés préparés d'une façon telle qu'ils risquent de donner des PCDD (comme le dicamba) qui n'ont été étudiés que de façon sommaire. On peut débarrasser la plupart des produits, comme le 2,4,5-T et le 2,4-D, des PCDD contaminantes. Dans le passé, on a effectué cette purification dans le cas du 2,4,5-T et du P_5CP,, même si l'on n'a pas utilisé beaucoup le P_5CP purifié.

Il est important de réaliser que la constatation de l'absence de quantités détectables de PCDD dans les divers produits chimiques testés n'éliminent pas nécessairement leur présence. Dans la plupart des premières études anciennes, les limites de détection, surtout en rapport avec les quantités fixées ou permises, étaient dans la plage des $mg.kg^{-1}$ ou à la limite supérieure des $\mu g.kg^{-1}$. Comme l'a noté le CNRC (1981a), les limites de détection analytiques atteintes pendant le travail sur des matrices biologiques ($ng.kg^{-1}$) s'appliquent rarement, voire jamais, à l'étude de produits techniques ou de formules, et il est concevable qu'ils soient contaminés par de faibles niveaux de PCDD.

Le besoin de connaître le niveau de contamination par les PCDD ne provient pas de considérations de pureté, mais comme on le verra au chapitre suivant, des quantités exceptionnellement petites de PCDD qui provoquent des réactions toxicologiques. A ce sujet, ce n'est pas seulement la quantité qui est importante, mais aussi la confirmation de l'isomère. Si la 2,3,7,8-T_4CDD est l'un des plus toxiques parmi les composés chimiques connus, les autres PCDD occupent tout un spectre de toxicité par rapport à cet isomère. Cette diversité de toxicité cause un problème particulier, puisque la confirmation de la configuration est souvent incertaine à cause du manque d'étalons et du défaut d'utiliser des techniques permettant la confirmation (pour détails, voir CNRC 1981a).

Compte tenu de ces avertissements, les PCDD contenues dans les produits techniques diffèrent d'un fabricant, d'un lot et d'une qualité à l'autre (Esposito et coll. 1980). De plus, le niveau et la nature des PCDD contaminantes varient beaucoup aussi entre les diverses formules d'un même pesticide. Par exemple, le Tableau 2-1 montre certaines des variations des quantités rapportées et des isomères présents dans le P_5CP technique. Les niveaux réels de H_6CDD dans le P_5CP vont de indécelable à 39 $mg.kg^{-1}$, alors que les niveaux de O_8CDD peuvent dépasser 3000 $mg.kg^{-1}$ (voir Esposito et coll. 1980). C'est Agriculture Canada qui a déterminé les quantités de PCDD trouvées dans le P_5CP utilisé au Canada (Singh 1981; Tableau 2-2). La variation potentielle de la teneur en PCDD dans les matériaux formulés au Canada est indiquée par les valeurs rapportées pour le 2,4-D (Tableau 2-3 A,B). La variation observée indique qu'il faudra un assez grand nombre d'échantillons avant de pouvoir déterminer une valeur moyenne représentative. De même, étant donné le nombre limité des échantillons, il n'y a aucune garantie que la valeur maxima rapportée représente réellement le "pire cas".

2.1.2 COMBUSTION

Ce sont Olie et coll. (1977) qui furent les premiers à découvrir les PCDD ainsi que des PCDF dans les cendres volantes des incinérateurs municipaux. Peu de temps après, Buser et coll. (1978a,b) ont rapporté que des PCDD étaient aussi présentes dans la matière particulaire provenant d'un incinérateur municipal et d'un appareil de chauffage industriel en Suisse. Des rapports ultérieurs incluent des données provenant du Canada, du Japon, de France et des Etats-Unis (Eiceman et coll. 1979, 1981; Karasek 1980; Bumb et coll. 1980; Lamparski et Nestrick 1980).

On a signalé la présence simultanée en quantités variables (Tableau 2-4) de tous les homologues supérieurs (T_4CDD-O_8CDD ainsi que T_4CDF-O_8CDF). La variation entre les valeurs maxima et minima enregistrées pour chaque homologue est remarquable par son importance. Cependant, dans l'étude effectuée en Hollande, le rapport des homologues en comparaison du total des PCDD émises par un incinérateur était assez constant pour 4 périodes d'échantillonnage (Lustenhouwer et coll. 1980; Tableau 2-4). La concentration en PCDD dans les émissions de matière particulaire est plus élevée que dans le matériau précipité. Lustenhouwer et coll. (1980) suggèrent que dix est un coefficient utile pour fins de comparaison, quoique l'on ne sache pas s'il peut s'appliquer aux émissions canadiennes.

Les données concernant les niveaux contenus dans les cendres volantes au Canada (Tableau 2-5) montrent la même variabilité dans le temps. Les valeurs semblent être plus faibles que celles mesurées par Lustenhouwer et coll. (1980) pour les incinérateurs néerlandais; ce

Tableau 2-1. Exemples de variation rapportée de la teneur en homologues et isomères de divers P_5CP.

Homologues[α]	Isomère	Produit A mg.kg^{-1}	Produit B mg.kg^{-1}	
T_4CDD[β]	?	0.02		0.1
P_5CDD	?	0.03		0.5
H_6CDD	1,2,4,6,7,9			
	1,2,3,6,8,9 }	5.4	7.8 }	20.5
	1,2,3,7,8,9 }			
	1,2,3,4,6,8 }		0.7 }	
	1,2,3,6,7,8		10 }	
	1,2,4,6,8,9		2 }	
H_7CDD	1,2,3,4,6,7,9 }	130[γ]	75 }	280
	1,2,3,4,6,7,8 }		205 }	
O_8CDD		370[γ]		690

A Echantillon 13 (Buser et Bosshardt 1976) censément un produit de Dow Chemical (voir EPA 1978c).

B Echantillon composite de Monsanto Industrial Chemicals Co., Reichhold Chemicals Inc., et Vulcan Materials Corp., préparé par Monsanto Industrial Chemicals Co., analysé par H.R. Buser In Firestone et coll. (1979).

α N.B.: Le facteur de réponse varie avec l'étalon employé et l'homologue détecté.

β Isomère(s) non identifié(s)

γ Ces valeurs sont considérées faibles pour ce produit de Dow, qui, à l'époque, n'était pas purifié.

Tableau 2-2. Plages et moyennes des teneurs en PCDD d'échantillons de P_5CP technique commercialisé au Canada (fournies par J. Singh 1981).

Homologue	Plage[α] mg.kg^{-1}	Moyenne mg.kg^{-1}
O_8CDD	120-650	370
H_7CDD^{β}	35-280	140
H_6CDD^{γ}	1.7-44	10
T_4CDD^{δ}	0.003-0.021[ε]	0.0082[ε]

[α] 25 échantillons.

[β] Les deux isomères.

[γ] Six isomères (non identifiés).

[δ] Isomère(s) non identifié(s).

[ε] Trouvé dans six échantillons seulement.

Tableau 2-3. Niveaux de D_2-, T_3- et T_4CDD dans le 2,4-D (d'après Cochrane et coll. 1981b).
A. Esters
B. Amines

Echantillon n°	Garantie d'étiquette et d'ingrédients (oz. gal^{-1})		% d'acide 2,4-D (m/m)	PCDD[α] (µg.kg^{-1})		
				2,7-D_2	1,3,7-T_3-	1,3,6,8-/1,3,7,9-T_4
A.						
1	2,4-D EIO	60	48.1	ß	ß	384
2	"	80	42.9	8474	2450	8730
3	"	96	55.2	674	422	466
4	"	96	55.0	110	385	127
5	"	96	55.0	362	1053	414
6	"	96	52.36	ß	346	226
7	"	96	52.17	2722	2079	717
8	"	80	46.55	4200	1632	1752
9	"	65.1%	-	104	639	315
10	"	80	45.46	1238	1825	852
11	"	112	61.57	109	929	486
12	"	96	54.30	151	102	120
13	2,4-D EBM	128	68.3	23815	273	219
14	"	128	67.2	503	659	311
15	"	128	69.5	7295	371	314
16	"	128	67.8	293	385	175
17	"	Tech	-	ß	ß	317
18	"	80	47.26	-	-	-
19	"	128	67.68	151	102	120
20	"	128	67.57	264	35	148
21	2,4-D EPGB	80	48.8	134	418	384
B.						
1	2,4-D Amine	80	44.6	-	-	-
2	"	80	-	-	-	-
3	"	80	-	-	-	-
4	"	80	41.3	-	-	-
5	"	80	-	-	-	-
6	"	80	41.7	-	-	-
7	"	80	37.9	-	-	-
8	"	80	-	-	-	-
9	"	80	42.44	316	490	132
10	"	80	43.10	275	587	136
11	"	80	-	-	-	-
12	"	80	-	-	-	-
13	"	80	42.9	409	551	210
14	"	80	42.9	-	-	-
15	"	80	-	-	-	-
16	"	80	-	-	-	-
17	"	80	-	-	-	-
18	"	80	-	-	-	-
19	"	80	42.55	140	230	96
20	"	80	42.66	-	38	54
21	"	80	42.74	-	584	278
22	"	80	42.74	5	54	20
23	"	96	49.59	33	533	208
24	"	80	42.74	-	-	-
25	"	80	-	-	-	-
26	"	80	-	-	-	-

[α] Tous les résultats concernant les PCDD sont basés sur le pourcentage d'acide 2,4-D (m/m) et sur des étalons de H_6-, H_7- et O_8CDD; N.B.: le facteur de réponse varie selon l'étalon employé et l'homologue detecté.

[ß] On n'indique pas les niveaux à cause d'interférences.

\- Indique qu'on n'a rien détecté au-dessus de 1 µg.kg^{-1}.

Tech.: Technique.
EIO: Ester isooctylique.
EBM: Esters butyliques mélangés.
EPGB: Ester d'éther propylèneglycolbutylique.

Tableau 2-4. Concentrations de PCDD dans les matières particulaires des gaz de cheminée et des cendres volantes précipitées de façon électrostatique à 25 installations différentes (d'après Lustenhouwer et coll. 1980).

		T_4CDD	P_5CDD^{α}	H_6CDD^{α}	H_7CDD^{α}	O_8CDD
		$\mu g.kg^{-1}$				
Cendres volantes	Elevée$^{\beta}$	110	488	1200	902	266
	Moyenne	54	182	326	288	106
	Basse	5	31	80	190	110
Matières particulaires		100	800	1370	1370	310
% moyen du total$^{\gamma}$		5.2	17.3	33.6	32.2	11.9
±é.-t.		1.6	4.1	2.4	3.7	4.4

$^{\alpha}$ Etalons de T_4- et de O_8CDD; N.B.: le facteur de réponse varie selon l'étalon employé et l'homologue détecté.

$^{\beta}$ Valeurs les plus élevées, intermédiaires et les plus basses trouvées dans 87 échantillons provenant de 25 incinérateurs.

$^{\gamma}$ Basées sur les données obtenues lors de 4 périodes d'échantillonnage au même incinérateur.

é.-t.: écart-type.

Tableau 2-5. Etude hebdomadaire des concentrations dans des échantillons de cendres volantes en Ontario (données fournies par F.W. Karasek, R.E. Clement et A.C. Viau, Université de Waterloo).

Echantillon	T_4CDD	P_5CDD^{α}	H_6CDD^{α}	H_7CDD^{α}	O_8CDD^{α}	Total
			$\mu g.kg^{-1}$			
18 juin 1979	12	19	23	7.7	1.9	63
25 juin 1979	10	18	16	11	5.4	59
2 juillet 1979	15	34	53	43	26	170
9 juillet 1979	27	45	39	16	4	130
16 juillet 1979	19	33	34	19	7.4	110
16 juillet 1979	10	18	26	17	4.6	75
30 juillet 1979	3.2	3.4	2.2	1.1	0.37	10
30 juillet 1979	12	15	13	4.4	1.0	44
Moyenne ($ng.g^{-1}$ ou $mg.tonne^{-1}$)	14	23	26	15	6	83
±é.-t.	7.07	11.38	16.06	12.98	8.29	51.26
% moyen du total ± é.-t.	18.7 8.74	29.7 5.20	30.2 4.45	16.2 5.71	6.2 4.36	

$^{\alpha}$ Basé sur un facteur de réponse de 1 pour la 1,2,3,4-T_4CDD. Dans le cas de l'homologue O_8CDD, on pourrait augmenter les estimations par un facteur allant jusqu'à 10.

é.-t.: écart-type.

n'est pas nécessairement le cas à cause des normes utilisées. La composition signalée en homologues est différente elle aussi, quoique l'écart-type est tel qu'il n'y a probablement pas de différence statistique.

On a signalé (Lamparski et Nestrick 1980; Tableau 2-6) une seule étude sur les isomères présents dans certains des homologues de PCDD où l'on compare aussi les cendres volantes de deux incinérateurs, l'un américain, l'autre européen. Le total des T_4CDD produites par l'incinérateur américain était comparable à celles émises au Canada et dont on a déjà parlé. Les niveaux de T_4CDD étaient aussi comparables dans les échantillons de cendres volantes européennes (Tableaux 2-4; 2-5). La partie T_4CDD se composait d'au moins 14 des 22 isomères possibles. Les rapports des isomères à l'ensemble présent montraient beaucoup de ressemblances dans les deux pays. Les isomères les plus abondants étaient la 1,3,7,8-; la 1,3,7,9-; la 1,3,6,8- et les 1,2,3,7-/1,2,3,8-T_4CDD. Lamparski et Nestrick (1980) ont aussi effectué une analyse "semi-" spécifique des isomères de H_6CDD contenus dans les mêmes échantillons de cendres volantes et ont indiqué qu'au moins 7 des 10 isomères possibles étaient présents en diverses quantités.

2.1.3 HYPOTHESE DE LA "CHIMIE DU FEU"

2.1.3.1 Introduction

A la fin de 1978, une équipe spéciale de scientifiques de Dow Chemical constituée pour l'étude des chlorodioxines (Dow Chemical Co. 1978), annonçait que des PCDD étaient présentes dans tous les échantillons de matière particulaire prélevés à l'intérieur ou près des installations de combustion, y compris la leur. On trouvait des PCDD dans les cendres volantes des incinérateurs municipaux et industriels, et dans celles d'une centrale thermique fonctionnant à l'huile; dans la poussière des villes de Midland, Détroit, Lansing, Chicago et St. Louis; dans le sol de Midland, Détroit, Lansing, Chicago, et Gaylord (Michigan); dans les engrais commerciaux à base de boues de Milwaukee; dans les dépôts de particules pris à l'intérieur des silencieux d'automobiles et de camions à l'essence ou diesel; dans la suie des foyers; et dans la fumée de cigarette. Ces observations ainsi que celles signalées plus tôt par Olie et coll. (1977) et par Buser et coll. (1978a) ont mené à la formulation de l'hypothèse dite de la "chimie du feu". Cette hypothèse était décrite dans le rapport original (Dow Chemical Co. 1978) et plus récemment par Bumb (1980), Bumb et coll. (1980) et Crummett et coll. (1981).

Tableau 2-6. Concentrations des isomères de T_4CDD détectées dans les cendres volantes aux Etats-Unis et en Europe (d'après Lamparski et Nestrick 1980).

Isomères	E.-U. $ng.kg^{-1}$	Europe $ng.kg^{-1}$
1,2,6,9-	190	1000
1,4,6,9-	ND (50)[β]	250
1,2,6,7-/1,2,8,9-[α]	220	800
1,2,6,8-/1,2,7,9-[α]	500	2500
1,3,6,9-/1,4,7,8-[γ]	-	-
1,2,7,8-	ND (80)[β]	3100
1,2,3,6-/1,2,3,9-[α]	430	2300
1,2,3,7-/1,2,3,8-[α]	720[δ]	8500[δ]
1,2,4,6-/1,2,4,9-[α]	730[δ]	3500[δ]
1,2,4,7-/1,2,4,8-[α]	310	6900
1,3,7,8-	1370	13200
1,3,7,9-	1160	7000
1,3,6,8-	1320	16200
1,2,3,4-	370	2100
2,3,7,8-	430	2300
Total T_4CDDs	7750	69650[ε]

[α] Somme des aires aux deux temps de rétention.

[β] Non détectée (à la limite de détection).

[γ] Non récupérées.

[δ] Interférence isomérique possible.

[ε] Cf. Lamparski et Nestrick (1980).

2.1.3.2 Hypothèse

L'hypothèse de la "chimie du feu" dit simplement que de nombreuses réactions chimiques se produisent pendant la combustion. Ces réactions donnent nombre de produits, dont certains à des concentrations très faibles ($mg.kg^{-1}$ ou moins), qui sont émis avec la fumée ou retenus dans les cendres. Parmi ces produits en traces se trouvent les hydrocarbures aromatiques polynucléaires bien connus cités par le NAS (1972). L'hypothèse de la "chimie du feu" (Dow Chemical Co. 1978; Bumb et coll. 1980; Crummett et coll. 1981) inclut les composés aromatiques chlorés parmi ces produits (surtout les PCDD, les PCDF et les polychlorobi- et terphényles). Selon Shih et coll. (1980), la concentration de ces produits en traces varierait en fonction de:

(1) la structure moléculaire du combustible,
(2) la teneur en chlore du combustible,
(3) la présence dans le combustible de précurseurs et de contaminants,
(4) la température de la réaction à l'intérieur des zones de combustion et de post-combustion,
(5) le temps de séjour des réactifs et des produits intermédiaires dans la zone de température élevée,
(6) l'efficacité du mélange de l'air avec le combustible,
(7) le rapport air-combustible,
(8) la taille du conduit d'alimentation en combustible.

La présence dans les cendres volantes de métaux servant de catalyseurs peut aussi influer sur la nature et la concentration des produits.

Telle que présentée à l'origine, l'hypothèse était basée sur les faits suivants:

(1) L'efficacité de la transformation du carbone des combustibles en dioxide de carbone pendant les processus de combustion dépasse rarement 99.9% (EPA 1978d).

(2) Le 0.1% résiduel est transformé en un grand nombre de composés organiques à l'état de traces, y compris des hydrocarbures chlorés, dont quelques-uns seulement ont été identifiés (Edwards 1977; Larson 1978; Palmer et Seery 1973; Lahaniatis et coll. 1977).

(3) Les ordures et les combustibles fossiles sont des mélanges extrêmement complexes de beaucoup de composés chimiques ou autres, dont certains sont présents à de faibles concentrations.

(4) La teneur en chlore des combustibles varie de 10 à 500 $mg.kg^{-1}$ (NAS 1976).

(5) Les particules émises par le chauffage et les usines électriques fonctionnant à l'huile contiennent du vanadium et du nickel (Lasiewicz et coll. 1976). Celles émises par les chaudières chauffées au charbon contiennent du vanadium, du nickel, du fer et du manganèse (Kobayashi et Ikezawa 1975). Ces métaux de transition ainsi que la silice et le carbone non oxydé peuvent servir de catalyseur dans les processus de combustion.

(6) Parmi les réactions chimiques dont on connait l'existence dans la flamme, citons: pyrolyse, oxydation, réduction et acidolyse. Ions, électrons, radicaux libres et atomes libres réagissent entre eux dans un milieu en évolution permanente.

(7) Dans l'étude de Dow (Bumb et coll. 1980; Crummett et coll. 1981) on a trouvé des PCDD dans tous les échantillons de matière particulaire collectés près des lieux où s'effectuaient des processus de combustion.

(8) On a démontré de façon convaincante que dans les précurseurs des PCDD on trouvait, entre autres, des chlorophénols (Rappe et coll. 1978) et des chlorobenzènes (Buser 1979). Comme le polychlorure de vinyle produit des chlorobenzènes (Iida et coll. 1974; O'Mara 1979), on a aussi suspecté qu'il jouait le rôle de précurseur.

2.1.3.3 Vérification de l'hypothèse

Depuis l'énonce de l'hypothèse de la "chimie du feu", on a effectué beaucoup d'études pour la vérifier. On peut classer ces recherches dans les diverses catégories suivantes:

(1) Etude des produits de combustion des incinérateurs

Lustenhouwer et coll. (1980) ont effectué une revue de la littérature et ils ont mentionné la découverte de PCDD et de PCDF dans les cendres volantes des 35 incinérateurs municipaux étudiés par tous les chercheurs. Par exemple, Cavallaro et coll. (1980b) ont trouvé des répartitions semblables de PCDD et de PCDF dans les cendres volantes de chacun des quatre incinérateurs municipaux italiens examinés, et Eiceman et coll. (1979) ont mentionné la découverte de divers composés organiques chlorés, dont des PCDD et des PCDF, dans les cendres volantes d'incinérateurs municipaux au Canada, au Japon, et aux Pays-Bas. De plus, Tiernan (1980) a rapporté la découverte de "chlorodioxines" dans des extraits d'effluents d'un incinérateur municipal de Hempstead (New York). Le fait qu'on a découvert des PCDD dans tous les incinérateurs municipaux étudiés jusqu'ici étaye la conclusion qu'il s'agit là d'un phénomène général.

(2) Etudes des produits de combustion du charbon

Kimble et Gross (1980) n'ont pas réussi à détecter de T_4CDD dans les cendres volantes provenant d'une centrale thermique fonctionant au charbon riche en scories et à faible teneur en soufre. Bien que la structure et la composition chimique des cendres aient été bien définies, on ne mentionnait pas l'emplacement de l'usine en question. De même, Harless et Lewis (1981) furent incapables de trouver des T_4CDD dans sept échantillons de cendres volantes. De plus, DeRoos et Bjorseth (1979) n'ont pas décelé de T_4CDD dans les cendres volantes d'une centrale thermique au charbon. La limite de détection des deux dernières

études était d'environ 2 $ng.kg^{-1}$. Là aussi, on ne mentionnait pas l'emplacement des usines. Une étude en laboratoire effectuée par Mahle et Whiting (1980) sur la combustion dans l'air de charbon bitumineux a permis de trouver des PCDD pour le charbon seul ou mélangé à diverses sources de chlore. L'ensemble des données disponibles sur les centrales fonctionnant au charbon est insuffisant pour permettre une conclusion valable par une extrapolation facile.

(3) Etude des produits de combustion du bois

Ahling (1981) a mentionné que la pyrolyse des liqueurs de papeteries, contenant peu ou pas de chlore organique, produit des polychlorobenzènes et des polychlorophénols, précurseurs potentiels de PCDD. Tiernan (1980) a confirmé, au moins de façon qualitative, la présence de PCDD dans la suie de foyers. Un travail préliminaire récent (Nestrick et Lamparski 1981) a révélé la présence de PCDD dans la suie des cheminées de deux poêles à bois, l'un au Michigan et l'autre au Massachusetts. On a trouvé des PCDD, dont la 2,3,7,8-T_4CDD, dans les cheminées, mais non pas dans les tuyaux métalliques ou dans les cendres résiduelles. L'ensemble des données suggère fortement que la production de PCDD par combustion de bois peut être un phénomène général. La nécessité d'étudier avec une certaine profondeur un appareil de combustion est aussi suggérée, car il est nécessaire de déterminer le lieu d'échantillonnage afin d'avoir le plus de chances possible de trouver des PCDD.

(4) Etudes des produits de combustion des hydrocarbures légers

Krishnan et Hites (1980) ont utilisé du méthane et un mélange de méthane/dichlorométhane comme combustible dans un brûleur. Ils ont trouvé des composés aromatiques chlorés dans les effluents de combustion du mélange, mais pas du méthane seul. Cependant, leurs méthodes analytiques n'étaient pas suffisamment sensibles ou spécifiques pour déceler la présence de PCDD. Svec (1980) rapportait aussi la formation de précurseurs de PCDD par addition de chlorure d'hydrogène à la flamme d'un bec Bunsen. La possibilité de formation de PCDD à partir de la combustion d'essence dans un moteur d'automobile ou de camion n'a pas encore été étudiée de façon exhaustive (Bumb et coll. 1980). Tiernan (1980) n'a pas décelé de PCDD dans les râclures provenant du silencieux d'un autobus diesel. Cependant, sa technique n'était pas aussi sensible que celle du Bumb et coll. (1980). Présentement, on ne peut rien conclure des données en question et la sensibilité des méthodes analytiques sera la clé des études à venir.

(5) Etude théorique concernant l'hypothèse de la "chimie du feu"

Hutzinger et coll. (1981b) ont étudié une série de mécanismes potentiels de formation de PCDD et ils en ont proposé un, basé sur des données publiées et sur leurs propres travaux, qui présente de bons arguments concernant la production de PCDD à partir simplement de carbone

organique et de chlore inorganique. Shih et coll. (1980) ont effectué une analyse d'équilibres thermochimiques visant à déterminer le potentiel de formation des PCDD et des PCDF dans des milieux en combustion dans une plage de températures allant de 538 à 1093°C. Ils ne disposaient pas des grandeurs thermodynamiques des PCDD et des PCDF, mais ils ont pu montrer que la formation des polychlorobenzènes précurseurs étaient favorisées. Les études théoriques rapportées jusqu'ici tendent à supporter l'hypothèse énoncée.

(6) Etudes visant à identifier plus de précurseurs de PCDD et de PCDF

Lindahl et coll. (1980) ont montré que des PCDF et des PCDD se forment par pyrolyse d'éthers polychlorobiphényliques.

(7) Etudes sur la détection des PCDD et des PCDF dans des échantillons du milieu

L'hypothèse de la "chimie du feu" soulignait que les PCDD et les PCDF découverts dans les sols et les poussières pouvaient provenir de combustions. Townsend (1980) s'est servi des proportions d'isomères pour établir la relation en question. De plus, la concentration des isomères de PCDD demeurant dans les échantillons du milieu après divers processus naturels devrait être fonction directe de l'intensité de la combustion dans le voisinage du lieu d'échantillonnage ainsi que de la nature du processus de destruction. C'est pourquoi Crummett et coll. (1981) ont suggéré que la concentration de 2,3,7,8,-T_4CDD trouvée dans les poissons variait selon la quantité de combustion sur les rives des rivières dans lesquelles on les avait pêchés et que plusieurs autres PCDD étaient aussi présentes (Tableau 2-7). Dans d'autres échantillons, il y avait aussi des PCDF (Tableau 2-7). Ces résultats suggèrent l'omniprésence, ce qui fut la conclusion de Hallett et Norstrom (1980) dans leur étude des oeufs de goélands. L'absence de PCDD autres que la 2,3,7,8-T_4CDD est souvent due au fait qu'on ne les a pas recherchées dans l'analyse. Ce fait est confirmé par une étude récente du lait humain effectuée par Loomis et coll. (1981).

(8) Revues, conclusions et recommandations

Les conclusions et les recommandations de deux revues récentes de la littérature sur la formation des PCDD par combustion variaient considérablement: l'une d'entre elles (Harris et coll. 1981), commandée par L'American Society of Mechanical Engineers, concluait à la présence de faibles niveaux de PCDD dans les émissions de bien des genres de sources dues à la combustion et constatait la nécessité d'établir des relations quantitatives entre les niveaux des effets et ceux des émissions, afin de fixer des critères de niveaux tolérables d'émission de PCDD. Ce rapport recommandait des études sur l'évaluation de l'exposition et du danger, les progrès dans les méthodes de dosage, l'amélioration des bases de données concernant les effets toxicologiques et les émissions.

Tableau 2-7. Certaines des données indiquant que des PCDD autres que la 2,3,7,8-T_4CDD sont aussi présentes dans les résidus biologiques.

	Goéland argenté[α] ng.kg^{-1} (Echantillon 1,2)	Poisson[α] ng.kg^{-1}	Poisson[β] ng.kg^{-1}	Poisson[γ] ng.kg^{-1}	Poisson[δ] ng.kg^{-1}
2,3,7,8-T_4CDD	70, 160	nd,81		417	53
Autre T_4CDD			nd-100		
P_5CDD		31		33	9
H_6CDD	88, 20	nd,31	nd-90	36	24
H_7CDD		nd,44		100	12
O_8CDD	19, 28	nd,15	nd-150	158	19
2,3,7,8-T_4CDF	15, 16			5	6
2,3,4,7,8-/ 1,3,4,8,9-P_5CDF	26, 48			80	66
Autres P_5CDF	2, 2				9
H_6CDF	40, 59			203 (1,2,3,4,7,8-)	135
H_7CDF	17, 18			304 (1,2,3,4,6,7,8-)	44
O_8CDD	3, 5			388	6

[α] Données inédites de D. Stalling, Fish and Wildlife Service (E.-U.), Columbia, Missouri. Goélands argentés de la baie Saginaw; poissons de la rivière Tittabawasse; deux échantillons chacun.

[β] Données obtenues de Dow Chemical Co. (1978) pour la rivière Tittabawasse; plage des concentrations trouvées dans 6 échantillons pêchés en aval de l'usine de Midland.

[γ] Données inédites de D. Stalling, Fish and Wildlife Service (E.-U.), Columbia, Missouri. Carpes, ensemble de trois poissons pêchés dans la rivière Niagara, à l'embouchure du ruisseau Cayuga.

[δ] Données inédites de D. Stalling, Fish and Wildlife Service (E.-U.), Columbia, Missouri. Carpes, ensemble de 3 poissons pêchés dans la rivière Niagara, à Fort Niagara.

nd: non détectée.

L'autre revue (Shih et coll. 1980), commandée par l'EPA des Etats-Unis, concluait que les données indiquaient que les émissions de PCDD et de PCDF étaient des phénomènes généraux reliés à tous les processus de combustion. On suggère une stratégie de recherche insistant sur les caractéristiques des processus de combustion spécifiques dans le but de minimiser la formation de PCDD et de PCDF. L'article fournit une liste par ordre de priorité des combustions à tester. Cette optique est semblable à celle de l'atelier sur l'incinération à la conférence de Rome (Liberti et Hutzinger 1981) qui concluait, en partie, que plutôt que de tenter d'éviter d'incinérer certains articles, il peut être plus important d'optimiser les conditions de combustion.

La considération de toutes les données concernant la formation par combustion de PCDD et de PCDF pousse le groupe d'experts à conclure que les renseignements en apparence disparates dans l'exposé de Dow en 1978 forment maintenant un ensemble cohérent et qu'il est difficile de ne pas croire que des PCDD pénètrent dans le milieu à l'état de traces par un très grand nombre de sources dues à la combustion.

2.1.3.4 Etudes futures

Il faut insister sur les études montrant comment minimiser la formation de PCDD et de PCDF dans les processus de combustion tout en essayant de maximiser leur destruction. Cependant, pour s'assurer de la signification des résultats, il faudra étudier en profondeur la performance de certaines installations de combustion. Lorsque les études qui se poursuivent actuellement seront terminées, on pourra classer les installations en question comme suit:

(1) Installations ne demandant pas la poursuite d'études

  (a) Incinérateurs municipaux

  (b) Installations de combustion du bois

(2) Installations nécessitant la poursuite d'études

  (a) Installations chauffées au charbon

  (b) Incinérateurs industriels

(3) Equipements exigeant des études poussées

  (a) Moteurs à l'essence

  (b) Moteurs à l'huile

(4) Autres sources de combustion demandant des études

  (a) Cigarettes

En plus des études de surveillance, il est indiqué d'effectuer une recherche poussée sur la formation des PCDD et des PCDF à partir de divers combustibles. On a déjà entrepris la plus grande partie de cette recherche.

2.1.4 AUTRES SOURCES

Présentement, les autres sources potentielles pouvant contribuer à l'apport global de PCDD sont: les produits chimiques dont on sait qu'ils sont contaminés par des PCDD, dont l'usage est interdit et dont on veut se débarrasser, ainsi que des sites d'enfouissement où l'on a jeté des produits et des déchets chimiques. En Ontario seulement, on connaît environ 1000 de ces dépotoirs, bien qu'ils ne soient pas tous considérés dangereux. Aux Etats-Unis, on a prêté beaucoup d'attention au Love Canal (voir Tableau 2-7) et au site Vertac en Arkansas. Autant que le groupe le sache, on n'a pas étudié la présence de PCDD dans les sites d'enfouissement canadiens bien qu'on y ait découvert des résidus de CP (p. ex. en C.-B., voir Fig. 2-4).

2.1.5 CONJECTURE SUR L'APPORT DE PCDD DANS L'ENVIRONNEMENT CANADIEN

IL FAUT INSISTER SUR LE FAIT QU'ON INCLUT LA SECTION SUIVANTE UNIQUEMENT POUR DONNER UNE IDEE SEMI-QUANTITATIVE DU POTENTIEL DE CERTAINES SOURCES IDENTIFIEES EN LES COMPARANT ENTRE ELLES. LA LISTE DES SOURCES N'EST PAS COMPLETE ET LES DONNEES UTILISEES, MEME SI ELLES SONT CANADIENNES, SONT FRAGMENTAIRES, INCOMPLETES ET PROBABLEMENT PAS VRAIMENT REPRESENTATIVES. IL Y A DE NOMBREUSES RESTRICTIONS QUANT A L'USAGE ARBITRAIRE DE CES VALEURS ET L'ON SUGGERE LA PRECAUTION.

Une des questions les plus graves, et peut-être insolubles, concernant les PCDD est la contribution à l'apport global dans l'environnement canadien, de celles provenant des sources déjà listées. C'est uniquement par de telles considérations qu'on peut évaluer l'importance du problème, ou de l'efficacité de toute mesure. Malheureusement, il est difficile de faire une évaluation complète en se basant sur les renseignements disponibles. La quantité de P_5CP utilisée serait à estimer (Jones 1981) et, si l'on croit présentement que la quantité de 2,4-D utilisée est de 8 millions de livres par année (3.6×10^6 kg.a^{-1}; Wheland 1980; voir aussi l'Appendice V), on peut concevoir qu'il y ait des fluctuations (Appendice V).

Le manque de renseignements détaillés sur les utilisations est moins fondamental, mais tout aussi important pour développer des évaluations. Nous avons cependant tenté de faire une certaines estimation en nous basant sur les sources principales connues, qui sont surtout le P_5CP, le 2,4-D et la combustion. Nous avons essayé d'être réalistes en n'utilisant pas les estimations maxima ou les "pires cas", mais plutôt

des moyennes raisonnables ou attendues. On doit admettre que le peu de renseignements disponibles concernant les sources canadiennes diminue la validité de toute estimation et que les calculs sont, au mieux, seulement des indications. En fait, ils ne peuvent être considérés que comme les guides indiquant l'importance relative des sources, non pas des valeurs absolues. La liste fournie n'est pas complète et, par conséquent, l'apport global de PCDD de source canadienne pourrait être plus grand. De plus les niveaux présumés de contamination peuvent être des exagérations des vraies moyennes, causant la surestimation des PCDD totales (ou l'inverse).

Pour estimer la quantité de PCDD provenant des combustions, il est nécessaire d'estimer la quantité de matières solides émises par les incinérateurs municipaux, seule source authentifiée due à la combustion au Canada. Pour ce faire, nous nous sommes fiés aux données de la Direction générale de l'assainissement de l'air (DGAA - Environnement Canada). Les estimations (Tableau 2-8) sont basées sur la quantité d'ordures brûlées et sur la moyenne des émissions prévues pour le genre d'incinérateur. Cependant, la quantité de retombées de cendres volantes est basée sur le genre d'équipement et sur une estimation de son efficacité. Les données obtenues datent de 1976. A ces valeurs grossières sur les cendres volantes, on a appliqué (Tableau 2-9) les teneurs moyennes en PCDD établies pour les incinérateurs municipaux ontariens (Tableau 2-5). Il n'y a aucune garantie que les valeurs s'appliquent à tous les cas. Aux chiffres sur les émissions de particules, on a appliqué le coefficient (10 fois) de Lustenhouwer et coll. (1980) même si, tel que noté, il s'agit là d'une hypothèse pour laquelle il n'y a pas de justification fondée en ce qui concerne les installations canadiennes. On pourrait inclure d'autres techniques comme l'incinération dans des puits, celle des boues d'égouts ainsi que la combustion dans les incinérateurs coniques utilisés dans l'industries de bois (Tableau 2-8). Au Canada, on n'a pas vérifié l'émission de PCDD par les procédés cités, mais ils émettent bel et bien des quantités importantes de poussière à basse température et par conséquent pourraient sans doute être une source importante de PCDD (voir section 2.1.3). Cette hypothèse demanderait évidemment une étude poussée.

Sur la base des résultats obtenus par l'étude des isomères spécifiques de Lamparski et Nestrick (1980) (dans un incinérateur municipal américain), environ 0.1 kg de 2,3,7,8-T_4CDD pourrait pénétrer dans l'environnement canadien chaque année à cause de la combustion. Par comparaison, 50,000 kg de 2,4,5-T, quantité annuelle utilisée autrefois au Canada (CNRC 1978), contenant 2 $mg.kg^{-1}$ permettraient à la même quantité (0.1 kg de 2,3,7,8-T_4CDD) de pénétrer dans l'environnement. Si l'on utilisait aujourd'hui la même quantité de 2,4,5-T, moins de 5 g de 2,3,7,8-T_4CDD seraient répandus, le niveau maximum toléré de 2,3,7, 8-T_4CDD dans le 2,4,5-T étant présentement de 100 $\mu g.kg^{-1}$ (Appendice III). Cependant, on rapporte que l'emploi de 2,4,5-T au Canada n'est actuellement que de quelques centaines de kilogrammes.

Tableau 2-8. Estimations du tonnage des cendres volantes précipitées de façon électrostatique et des matières particulaires émises dans les gaz de cheminée d'incinérateurs municipaux canadiens et d'autres processus d'incinération. [α]

		Municipaux (tonnes)				Certaines autres sources potentielles (tonnes)							
		Précipitées		Emises		Boues Précipitées	Coniques[β]		Boues		Puits	Total	
						Matières particulaires émises							
Terre-Neuve	Maritimes	1020	1020	744	744		68	902				68	902
Ile-du-Prince-Edouard							19					19	
Nouvelle-Ecosse							298					298	
Nouveau-Brunswick							577					517	
Québec		59512		2570			3854				86	3940	
Ontario		19222		2555		643	1865		146		110	2121	
Manitoba	Prairies	901	977	1674	1767		153	1271		4	13	166	1319
Saskatchewan		76		93		72	310		4		31	345	
Alberta							808					808	
Colombie-Britannique		33		1		77	16806		17		65	16888	

[α] Tirées de données établies par la Direction générale de l'assainissement de l'air, Environnement Canada, avec leurs hypothèses.

[β] Coniques: il s'agit essentiellement d'une enveloppe conique recouvrant un puits ouvert servant à l'incinération des rebuts de bois.

Tableau 2-9. Estimation de l'apport de PCDD dans l'environnement canadien par les principales sources identifiées.[α]

Homologue de PCDD		D_2CDD	T_3CDD	T_4CDD	P_5CDD	H_6CDD	H_7CDD	O_8CDD	Total
SOURCES CHIMIQUES									
2,4-D[β]		Estimation de la teneur en PCDD ($\mu g.kg^{-1}$)[β]							
		ester 2400	670	840[γ]					
		amine 45	120	44					
	Tonnes employées	Estimation de l'apport de PCDD (g)							(kg)
Maritimes	-								
Québec	-								
Ontario	-								
Prairies	2300 ester	5500	1500	1900					8.9
C.-B.	1500 amine	68	180	66					0.3
Total	3800	5600	1700	2000					9.2
P_5CP		Estimation de la teneur en PCDD ($mg.kg^{-1}$)[δ]							
				ε		10	140	370	
	Tonnes[ζ] employées	Estimation de l'apport de PCDD (g)							(kg)
Maritimes	240					2400	34000	89000	130
Québec	210					2100	29000	78000	110
Ontario	670					6700	94000	250000	350
Prairies	690					6900	97000	260000	360
C.-B.[ζ]	1100					11000	150000	410000	570
Total	2900					29000	400000	1100000	1500
SOURCES DUES A LA COMBUSTION									
Cendres volantes précipitées des incinérateurs municipaux		Estimation de la teneur en PCDD ($\mu g.kg^{-1}$)[η]							
				14	23	26	15	6	
	Tonnes[θ]	Estimation de la teneur de PCDD (g)							(kg)
Maritimes	1000			14	23	26	15	6	<0.1
Québec	60000			840	1400	1600	900	360	5.1
Ontario	19000			270	440	490	285	114	1.6
Prairies	980			14	23	26	15	6	<0.1
C.-B.	33			<1	<1	<1	<1	<1	<0.1
Total	81000			1100	1900	2100	1200	490	6.8
Particules émises		Estimation de la teneur en PCDD ($\mu g.kg^{-1}$)[ι]							
				140	230	260	150	60	
	Tonnes[θ]	Estimation de l'apport de PCDD (g)							(kg)
Maritimes	700			98	160	180	110	42	0.6
Québec	2600			360	600	680	390	160	2.2
Ontario	2600			360	600	680	390	160	2.2
Prairies	1800			250	410	470	270	110	1.5
C.-B.	1			<1	<1	<1	<1	<1	<0.1
Total	7700			1100	1800	2000	1200	470	6.6
GRAND TOTAL DE L'APPORT DE PCDD (kg)		56	1.7	4.2	3.7	33	400	1100	1500

α Deux chiffres significatifs.

β Teneur moyenne en PCDD du 2,4-D (ester et amine) d'après le Tableau 2-3; utilisation totale selon Whelan (1980) et l'appendice V.

γ 1,3,7,8-/1,3,7,9-T_4CCD.

δ Teneur en PCDD du P_5CP canadien d'après le Tableau 2-2; mode d'utilisation selon le CNRC (1981b; Tableau 2-2); environ 90% de l'utilisation se fait pour préserver du bois, donc 75% environ est exporté.

ε Dans le P_5CP, on a découvert des T_4CDD sans les identifier (voir Tableau 2-2).

ζ On utilise surtout du T_4CP contenant 40% de P_5CP (les 784 tonnes de T_4CP utilisées sont incluses dans le chiffre).

η Teneur moyenne en PCDD des cendres volantes des incinérateurs ontariens d'après le Tableau 2-4.

θ En supposant que le coefficient 10 de Lustenhouwer *et coll.* (1980) s'applique aux valeurs pour les cendres volantes de l'Ontario.

ι D'après le Tableau 2-6.

En comparaison avec les valeurs obtenues des autres pays développés, l'estimation totale des quantités de PCDD (Tableau 2-9) peut sembler faible (cf. 1000 kg pour les Etats-Unis; Crummett 1981). Ces résultats sont dus à la fois à des niveaux plus faibles de PCDD dans les émissions des incinérateurs municipaux canadiens et aux relativement petites quantités d'ordures brûlées par habitant. Malgré tout, on estime que l'apport total au Canada de PCDD par incinération de déchets municipaux atteint de 13.5 kg par année. Il est intéressant de noter que d'après les estimations des émissions, les incinérateurs coniques contribueraient autant à la pollution que l'incinération de déchets si la même teneur en PCDD était présente. On peut concevoir qu'une partie au moins du bois brûlé contient des CP de sorte que sa combustion produit une teneur en PCDD encore plus grande.

Il est aussi important de noter que les apports principaux dans l'Est du Canada pourraient provenir en apparence d'incinérateurs municipaux, situés en Ontario et au Québec, et qui sont dans le voisinage immédiat du bassin du lac Ontario et du fleuve Saint-Laurent. On ne peut pas déterminer présentement les conséquences de cette situation.

D'autres apports importants pourraient provenir de diverses autres sources dues à la combustion telles que mentionnées précédemment (section 2.1.3). Parmi celles-ci, citons: l'emploi de combustibles fossiles dans divers systèmes producteurs d'énergie comme les centrales électriques et les automobiles; de plus, les 72 milliards de cigarettes produites annuellement au Canada pourraient contribuer à l'apport global. Ces sources participeraient à l'élargissement du spectre des homologues et, dans le cas des poêles à bois, incluraient spécifiquement la 2,3, 7,8-T_4CDD (Crummett 1981).

Les données restreintes disponibles suggèrent que les chlorophénols et leurs dérivés, surtout le P_5CP, pourraient être à l'origine de l'apport total le plus important de PCDD dans l'environnement canadien (Tableau 2-9). Ceci appelle cependant certaines restrictions: d'abord, le P_5CP est utilisé surtout comme préservateur du bois. Si les usines où l'on s'occupe de préservation de bois peuvent représenter une source ponctuelle importante et les gens qui y travaillent, un groupe dangereusement exposé, de grandes quantités de P_5CP se retrouvent aussi dans le bois. La persistance dans le bois est présentement inconnue, même si l'on sait que, dans certaines circonstances, le produit est biodisponible. En deuxième lieu, on exporte environ 75% du bois préservé, de sorte que les résidus ne demeurent pas en fait dans l'environnement canadien. Troisièmement, en Colombie-Britannique, le chlorophénol surtout utilisé est le T_4CP, mais il contient 40% de P_5CP et on l'a donc inclus dans le total de P_5CP utilisé. Cependant, la possibilité que le P_5CP soit la source principale nécessite une confirmation, car l'efficacité relative des réglementations dépend de la compréhension précise de l'importance des sources potentielles dans le contexte canadien.

L'estimation brute totale de l'apport de PCDD dans l'environnement canadien est de 1.5 tonnes métriques par année (Tableau 2-9). Cependant, ce qui est important n'est pas le tonnage, mais la concentration réelle de chaque isomère dans diverses zones et matrices (voir section 2.2). Il faut souligner que la validité de ces estimations reste à prouver. Afin de les vérifier ou de les infirmer, on a au moins besoin des renseignements suivants:

1. Valeurs moyennes représentatives de:
   A. Teneur en PCDD, par homologue et isomère, des produits suivants utilisés au Canada:
      a) P_5CP (?)
      b) T_4CP
      c) T_3CP
      d) T_3CP
      e) 2,4-D (?)
      f) 2,4,5-T
      g) hexachlorophène
      h) autres produits chimiques pouvant être contaminés (p. ex. dicamba, Ronnel, tétrachlorovinphos).

   B. Teneur en PCDD, par homologue et isomère, provenant des sources suivantes dues à la combustion:
      a) incinérateurs municipaux, ailleurs qu'en Ontario, en vérifiant:
         i) cendres volantes
         ii) émissions particulaires
         iii) scories
         iv) eaux d'extinction
      b) incinérateurs coniques
      c) poêles à bois
      d) combustibles fossiles, entre autres dans:
         i) centrales électriques
         ii) sous-produits de cokéfaction: goudron, coke, créosote
         iii) échappement d'automobile (à l'essence et au diesel)
      e) cigarettes
      f) événements spéciaux, comme incendies de forêt.

et

2. Valeurs applicables de
   A. Production totale annuelle, y compris les intermédiaires, et l'utilisation de:
      a) P_5CP
      b) T_4CP
      c) T_3CP
      d) 2,4-D
      e) 2,4,5-T
      f) hexachlorophène
      g) autres produits chimiques pouvant être contaminés

B. Etablissements d'estimations représentatives des niveaux de particules précipitées et émises reliés aux divers processus d'incinération et de combustion.

2.2 RESIDUS DANS L'ENVIRONNEMENT CANADIEN

La détection de résidus dans diverses matrices environnementales indique l'impact potentiel que les diverses sources peuvent avoir sur notre environnement. Comme on le verra, les programmes d'échantillonnage n'ont pas fourni jusqu'ici une base des distributions au Canada. C'est seulement depuis les quelques dernières années qu'on a fait un effort planifié ou concerté pour s'assurer de la présence de contaminants toxiques, comme les PCDD et les chlorophénols correspondants, et de leurs niveaux dans des échantillons de l'environnement canadien.

Ce manque de surveillance est dû en partie au confinement précédent des programmes d'échantillonnage et d'analyse à la description de caractéristiques physiques/chimiques des eaux de surface au Canada. On a surtout mis l'accent sur les caractéristiques de la qualité des eaux comme le pH, la dureté, la DCO, la DBO, etc. Cependant, il y a eu aussi un manque de techniques analytiques adéquates. Le CNRC (1981a; Appendice II) concluait que:

a) Ce n'est que dans les deux dernières années que la 2,3,7,8-T_4CDD a pu être séparée des 21 autres isomères de T_4CDD.
b) La technique de séparation de 22 isomères de T_4CDD est difficile même pour les échantillons purs, sans parler des matrices environnementales complexes où d'autres composés pourraient interférer et produire de faux résultats positifs.
c) En général, les échantillons ont été pris au hasard, ils sont donc sans valeur statistique et non représentatifs de la matrice.
d) Dans nombre de cas, on doit considérer prudemment que l'extraction des PCDD des matrices environnementales est peu efficace, même si la plupart des techniques analytiques peuvent donner des résultats élevés par suite d'interférence résultant d'une purification inadéquate.
e) La variabilité du taux de récupération rapporté soulignait le besoin d'études de validation, même si le groupe d'experts (CNRC 1981a) concluait qu'il serait difficile d'obtenir beaucoup de précision et de justesse au niveau inférieur des traces.

Etant donné les restrictions qu'impose le manque de données de surveillance, et les problèmes reliés à l'analyse de composés présents au niveau de faibles traces, nous avons essayé de tirer certaines conclusions basées sur les données disponibles. Les études développant les renseignements concernant les sources et les niveaux de PCDD et de CP dans l'environnement ont été authentifiées et présentées surtout dans les rapports des gouvernements fédéral et provinciaux (Bacon 1979; Cain et coll. 1980; Environnement Canada 1979; Chittim 1980; Garrett 1980).

Un rapport d'analyse technique d'Environnement Canada a réuni en un seul document les données touchant les CP et les PCDD tirées des rapports d'études complétées avant avril 1980 (Jones 1981). Les renseignements disponibles sur les sources et les niveaux de CP et de PCDD ont été résumés et colligés dans une série de diagrammes (Fig. 2-1, 2-2, 2-3 et 2-4) pour démontrer les associations possibles. Même si la présentation des renseignements dans les diagrammes semble mettre directement l'accent sur les relations entre les sources et les niveaux dans l'environnement, il s'agit tout au plus d'une indication des voies possibles à cause des limites mentionnées ci-dessus. On doit considérer avec beaucoup de précautions l'allusion au fait que la présence de CP indique celle de PCDD, car, comme l'indique la section 3 et la publication du CNRC (1981b), on s'attend à ce que le devenir et la persistance soient totalement différents.

Les études authentifiées où l'on a pris les échantillons environnementaux de divers milieux, sur une base coordonnée dans le temps, et où l'on a fait l'analyse appropriée des CP et des PCDD, constituent la minorité (Bacon 1979; Cain et coll. 1980; Chittim 1980; Garrett 1980). Les données présentement disponibles démontrent que les sources principales de CP et de PCDD dans l'environnement sont reliées à la production, à l'usage, et à la destruction des CP et de leurs produits. Parmi les sources identifiées (Fig. 2-1 à 2-4) citons: usines de traitement du bois (scieries, fabriques de contraplaqué) (Garrett 1980), usines pour la protection et la préservation du bois (Environnement Canada 1979; Chittim 1980; Thompson et coll. 1978), papeteries (papier kraft) (Bacon 1979), usines de traitement des eaux usées (Garrett 1980), et, plus récemment, incinérateurs municipaux (Eiceman et coll. 1979). On soupçonne que la présence de trichlorophénols (T_3CP) dans les effluents de papeteries de papier kraft (Bacon 1979) était due à la présence de ce chlorophénol dans les algicides utilisés dans la pâte.

Les données concernant les PCDD correspondantes sont limitées et superficielles. Ainsi, les données se rapportant à deux usines de préservation du bois en Nouvelle-Ecosse (Fig. 2-1) se limitent à la dénonciation non confirmée de la présence de O_8CDD (alors que de toute évidence il aurait été approprié de rechercher aussi des H_6- et des H_7CDD).

L'usage agricole de CP peut évidemment mener à la contamination des aliments, à la fois par les CP et les PCDD (Ryan et Pilon 1981; Fig. 2-1), et l'identification de CP dans divers aliments (Fig. 2-1) incite à soupçonner que d'autres produits pourraient aussi contenir des PCDD. On ne connaît pas l'étendue du problème à cause du nombre limité d'études.

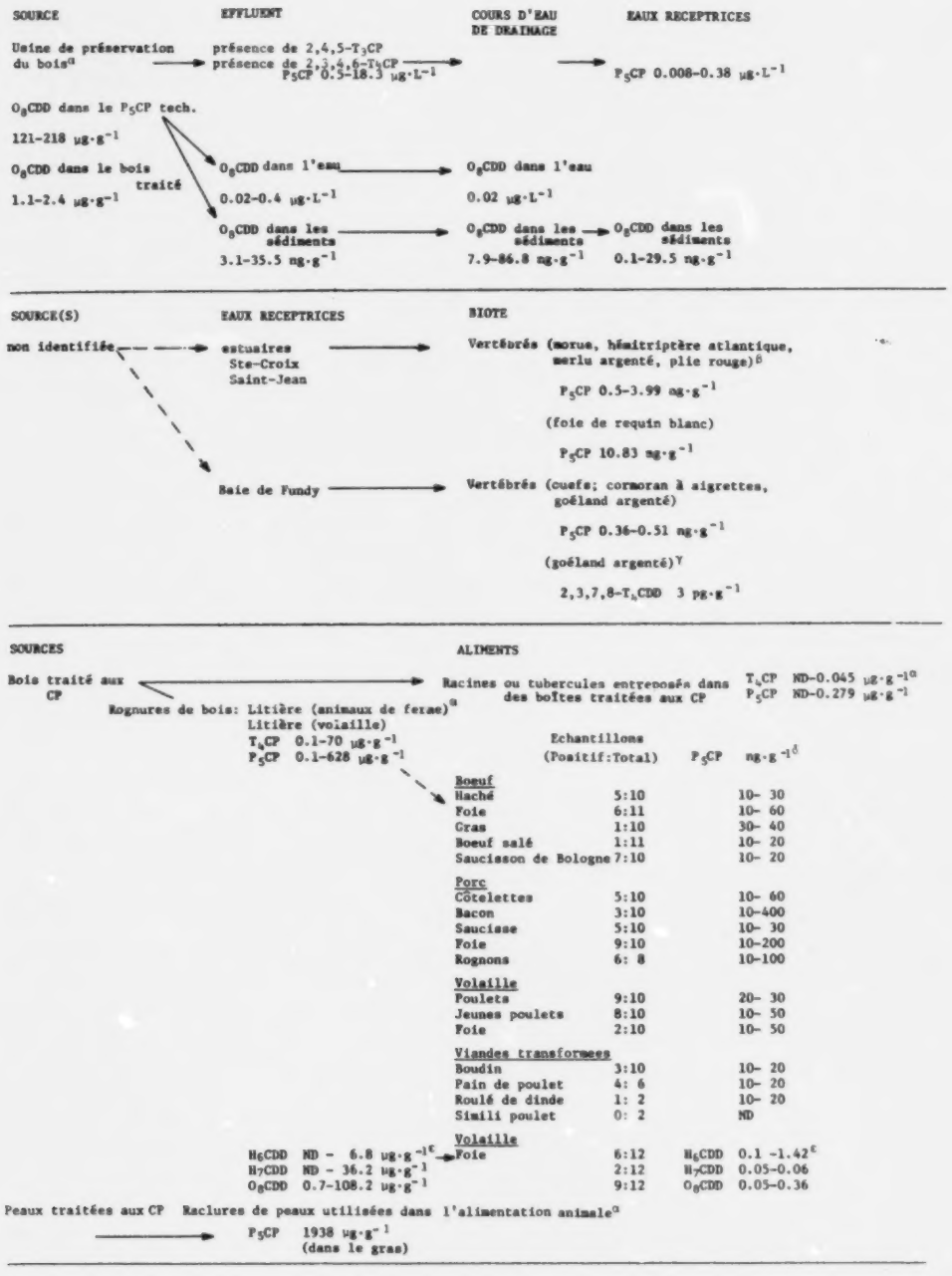


Figure 2-1. Relation potentielle possible entre diverses sources de PCDD dues aux CP, et différentes matrices environnementales où l'on a détecté des CP et des PCDD (α: Jones 1981; β: Zitko et coll. 1974; γ: Hallett et Norstrom 1980; δ: McLeod 1980; ε: Ryan et Pilon 1981; Tr: traces; ND: non détecté).

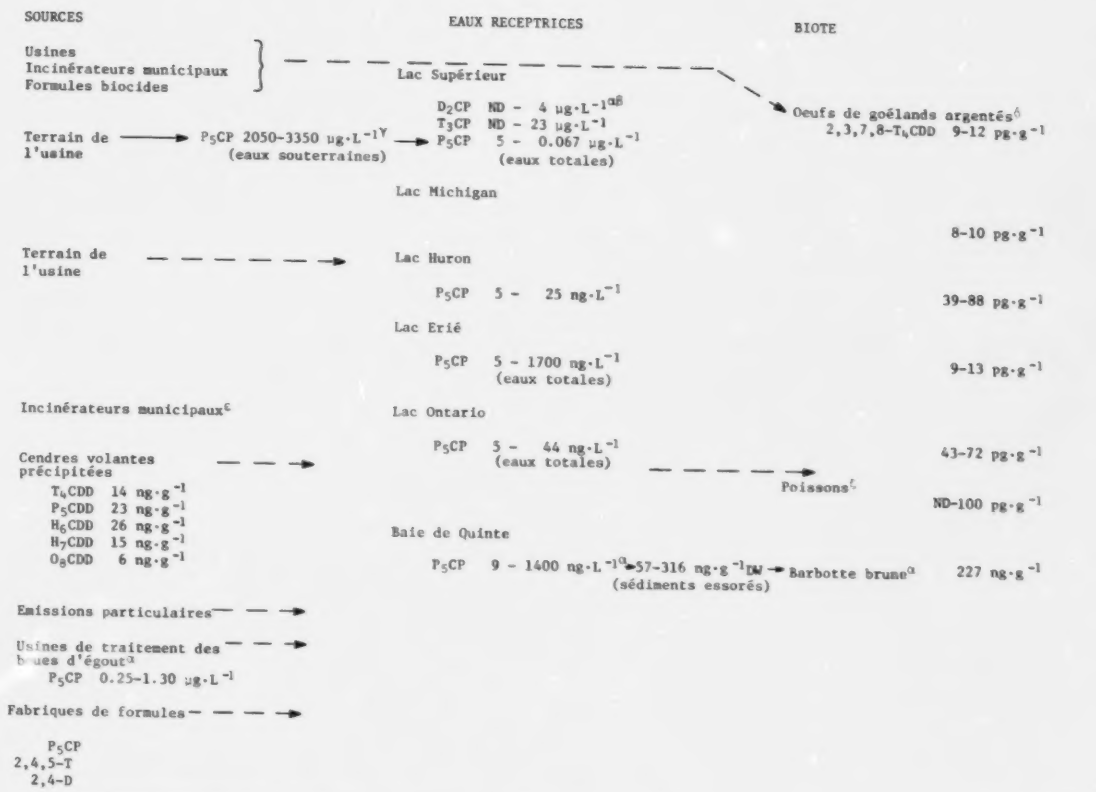


Figure 2-2. Sources potentielles possibles de PCDD et leur relation avec les résidus de CP et de PCDD détectés dans les Grands Lacs (α: Jones 1981; β: Robinson et Smillie 1977; γ: Thompson et coll. 1978; δ: Hallett et Norstrom 1980; ε: Tableau 2-4; ζ: McLeod 1981a; Tr: traces; ND: non détecté).

Figure 2-3. Relation potentielle entre sources et résidus de CP dans l'Est du Canada en vue de les utiliser comme indice de contamination par les PCDD; (α: Bacon 1979; β: Anon 1980; γ: Mousseau et Lagrenade 1980; Tr: traces; ND: non détecté).

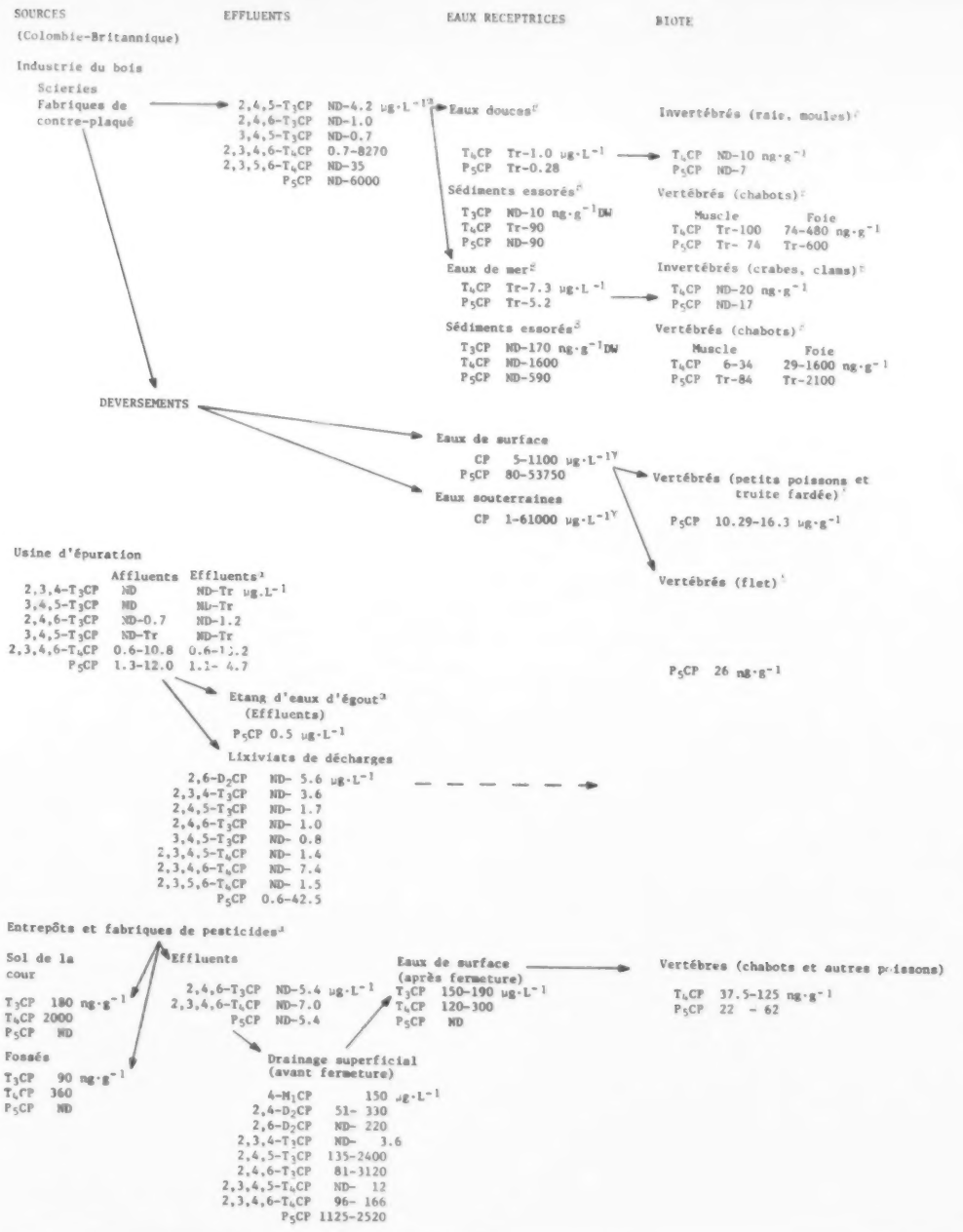


Figure 2-4. Relation potentielle entre sources et résidus de CP dans l'Ouest du Canada en vue de les utiliser comme indices de contamination par les PCDD: (α: Garrett 1980; β: Environnement Canada 1979; γ: IJC 1980; δ: Jones 1981; Tr: traces; ND: non détecté).

Le ministère de l'Environnement de l'Ontario, le ministère de la Santé de l'état de New-York, ainsi que Santé et Bien-être social Canada ont effectué des études plus poussées que ne le montre la Figure 2-2. Les détails de ces travaux plus complets (Appendice I) permettent de tirer peu de conclusions, si ce n'est que la 2,3,7,8-T_4CDD au moins est présente à des niveaux variant selon les espèces et les endroits, mais détectables partout dans les Grands Lacs.

La présence de 2,3,7,8-T_4CDD dans le poisson (Appendice I) et les oeufs de goélands argentés (Fig. 2-2) indique l'omniprésence des résidus de PCDD. Il est important de se souvenir que, d'après l'analyse des apports potentiels (section 2.1.5), autant de 2,3,7,8-T_4CDD pourrait encore pénétrer annuellement dans l'environnement par les sources dues à la combustion que par l'emploi de 2,4,5-T au début des années 70.

Les Figures 2-3 et 2-4 indiquent les données restantes sur les CP dans des situations où l'on pourrait s'attendre à trouver des résidus analogues de PCDD. On inclut ces données pour indiquer que l'étendue du problème potentiel ne se limite indubitablement pas, au Canada, à une seule zone géographique. Ainsi, si l'on peut croire que les données sur la 2,3,7,8-T_4CDD indiquent que les Grands Lacs constituent le principal souci, il est tout aussi probable qu'elles reflètent les limites du présent programme de surveillance. Comme pour les PCB (Groupe de travail sur les PCB) et les autres polluants tenaces, y compris les PCDD, il est capital de s'apercevoir que les écosystèmes locaux peuvent être contaminés de façon importante par de très petites quantités de produits. Par conséquent, la surveillance ne peut pas se baser sur des programmes généraux d'échantillonnage régionaux comme tels. Il faut effectuer un échantillonnage prospectif, image de l'utilisation locale des matériaux contaminés, afin de déterminer les matrices susceptibles d'être contaminées.

A cause des diverses sources de CP et de PCDD et du niveau auquel ils se présentent, on conclut que les CP et les PCDD sont très probablement omniprésents dans l'environnement canadien, bien que ceci ne soit pas encore prouvé. En se basant sur la présence de 2,3,7,8-T_4CDD dans les oeufs de goélands argentés, ainsi que d'autres polluants comme les PCB et le mirex, les niveaux actuels dans le lac Ontario semblent en baisse (Hallett et Norstrom 1980). Cette diminution n'élimine pas la contamination à de faibles niveaux par des sources actuelles de ces composés très persistants (voir Chapitre 3).

3.0 PERSISTANCE DANS LES ECOSYSTEMES

3.1 INTRODUCTION

Soulignons d'abord que la majorité des articles sur les PCDD ne se rapportent qu'à la 2,3,7,8-TCDD. Ensuite, notons que les études expérimentales sur le comportement et la persistance de la 2,3,7,8-T_4CDD sont généralement médiocres, qu'elles contiennent rarement des interprétations quantitatives et qu'il est généralement impossible d'extrapoler les résultats d'une situation à une autre. Dans une recherche récente de la littérature conçue spécialement pour rassembler toutes les constantes de vitesse relatives au comportement de 129 composés en milieu aquatique, on remarque l'absence de constantes spécifiques pour les processus liés étroitement à la 2,3,7,8-T_4CDD (et bien sûr aux 74 autres congénères) (Callahan et coll. 1979). En somme, on n'a qu'une idée qualitative du comportement de ce composé dans l'environnement.

On peut résumer les études relatives à la persistance et au comportement dans des matrices environnementales de la façon suivante. On a soutenu que la photolyse était le processus principal de dégradation des PCDD. Cependant, ces composés semblent y résister, sauf en présence d'un donneur d'hydrogène, et la validité de cette observation dans des conditions environnementales est inconnue. Dans l'eau pure et sur les sols, il se produit très peu de photolyse (Crosby et coll. 1971; Plimmer et coll. 1973; Plimmer 1978; Parlar et coll. 1978; Liverti et coll. 1978; Ward et Matsumura 1978; Dobbs et Grant 1979). En fait la photosynthèse de PCDD à partir de P_5CP peut se faire en très petites quantités (voir Plimmer et coll. 1973; Lamparski et coll. 1980). Les PCDD ont tendance à être "sorbés" rapidement et fortement dans la plupart des sols (voir Firestone 1977a; Ward et Matsumura 1976; 1977, 1978). Toutefois, ces phénomènes n'ont pas encore été étudiés quantitativement. On pense que les PCDD sont relativement immobiles dans la plupart des matrices (Helling et coll. 1973; Matsumura et Benezet 1973) bien qu'on ne connaisse ni leur mobilité dans des substances comme le sable, ni le rôle que jouent des processus comme l'érosion dans les mécanismes de transport (Helling et coll. 1973). Près de Seveso, on a remarqué une migration anormale de la 2,3,7,8-T_4CDD profondément dans les sols (Cavallaro et coll. 1979b). Ce phénomène a été attribué à la présence de fissures et à des précipitations anormalement élevées. Les PCDD sont toutefois relativement insolubles dans l'eau (0.0002 $mg.L^{-1}$ pour la 2,3,7,8-T_4CDD; Crummett et Stehl 1973) et le déplacement d'une phase aqueuse dissoute est peu probable. L'échantillon a probablement été contaminé lors du prélèvement du fait qu'il s'agissait d'une matrice complexe. D'un autre côté, cette migration extensive pourrait venir de la saturation qui peut se produire lorsque le pouvoir de sorption du sol a été dépassé (voir PCB, CNRC 1980). Des solvants organiques ont aussi pu entraîner les T_4CDD. On ne sait pas comment la présence de colloïdes ou d'agents solvatants dans les eaux naturelles peut modifier la solubilité

des PCDD. La 2,3,7,8-T_4CDD peut cependant pénétrer dans une colonne d'eau en faible concentration puis s'accumuler biologiquement[α] en peu de temps dans différents organismes aquatiques (Isensee et Jones 1975; Isensee 1978). On trouve peu de bioconcentration[β] chez les mammifères (voir Kociba et coll. 1978; Kenaga 1980b; section 3.2.4 et 6.2.4), ce qui s'explique pas la différence entre les taux relatifs d'exposition par la voie respiratoire par rapport à la voie alimentaire (voir section 6.2.4). De la même façon, le poisson ne concentre pas dans une grande mesure la 2,3,7,8-T_4CDD par voie alimentaire (Hawkes et Norris 1977).

La 2,3,7,8-T_4CDD est lentement catabolisée (Tulp et Hutzinger 1978; Poiger et Schlatter 1979; Ramsey et coll. 1979; Guenther et coll. 1979), même par les bactéries (Kearney et coll. 1972; Matsumura et Benezet 1973; Ward et Matsumura 1978; Klecka et Gibson 1980). La 2,3,7,8-T_4CDD met du temps à disparaître et sa demi-vie est de 10-30 jours chez les mammifères (Vinopal et Casida 1973; Rose et coll. 1976; Piper et coll. 1973; Fries et Marrow 1975; Van Miller et coll. 1976). Par conséquent, on considère que les PCDD sont extrêmement persistantes et qu'elles présentent dans les sols et les sédiments biologiquement actifs une demi-vie de 1-2 ans (voir Helling et coll. 1973; Young et coll. 1976a; Ward et Matsumura 1978) et peut-être jusqu'à 10 ans (DiDomenico et coll. 1980).

A partir d'un très petit nombre de paramètres physico-chimiques (voir CNRC 1981c), il est possible d'élaborer certaines prévisions initiales sur le comportement des produits chimiques organiques. La suite de la présente section portera sur l'utilisation de ces paramètres pour la 2,3,7,8-T_4CDD et, par la suite, sur la façon dont on peut les intégrer pour prévoir la persistance et le comportement de ce composé dans un modèle d'écosystème aquatique. On appliquera alors ces prévisions au choix de matrices environnementales à des fins de surveillance.

3.2 PREVISION ET VERIFICATION DE DESCRIPTEURS DE PROCESSUS ENVIRONNEMENTAUX

3.2.1 PHOTOLYSE

α Bioaccumulation - terme général désignant le rapport entre la concentration de polluant dans les organismes et dans la source. En toxicologie aquatique, ce terme se rapporte spécifiquement à l'accumulation provenant du vecteur aquatique.

β Bioconcentration - terme se rapportant à la concentration relative dans des organismes, à divers niveaux trophiques, par exemple, bioaccumulation provenant spécifiquement de la voie alimentaire.

3.2.1.1 Théorie de la prévision

On peut prévoir le processus photolytique primaire à partir du rendement quantique et du spectre d'absorption en UV du composé (Leighton 1961; Zepp et Cline 1977; CNRC 1981c). On obtient ainsi une série complexe d'équations liées aux caractéristiques de l'environnement, par exemple la latitude, le moment de la journée, le moment de l'année, l'intensité lumineuse.

3.2.1.2 Prévision et vérification

Les PCDD subissent rapidement une photolyse en présence de donneurs d'hydrogène comme les alcools, les éthers, les hydrocarbures et de nombreux produits naturels comme les cires qui contiennent de l'hydrogène actif (Helling et coll. 1973; Crosby et coll. 1971; Liberti et coll. 1978). Les homologues les plus chlorés comme les O_8CDD sont moins réactifs que ceux qui le sont moins comme les T_3CDD.

Dobbs et Grant (1979) ont montré que le substituant des O_8CDD en *méta* est plus labile qu'en position *ortho* à la lumière solaire en solution dans l'hexane. De plus, les H_6CDD et les H_7CDD qui contiennent le même nombre d'atomes de chlore en *méta* mais moins d'atomes de chlore en *ortho*, se décomposent plus rapidement. Dobbs et Grant (1979) suggèrent que la 2,3,7,8-T_4CDD pourrait être la PCDD la plus labile sans le confirmer, cependant, dans leurs recherches. La réaction principale de photodégradation ayant été identifiée comprend une perte de chlore, et par suite le passage du composé à un état de transition fugitif, puis une photolyse ultérieure donnant un homologue moins chloré (Fig. 3-1). Les PCDD les moins chlorés, y compris la 2,3,7,8-T_4CDD, finissent par se dégrader en produits non identifiés (Stehl et coll. 1973). Les produits finaux de cette suite de réactions ainsi que les rôles d'autres réactions sont inconnus (Crosby et coll. 1971; Dobbs et Grant 1979).

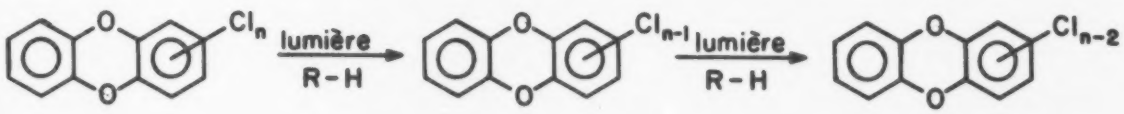


Figure 3-1. Schéma de la photodécomposition progressive des polychorodibenzo-p-dioxines.

Du point de vue quantitatif, on connaît peu la vitesse de photolyse dans l'environnement. Au laboratoire, rien ne laisse penser qu'en l'absence de donneurs d'hydrogène la photolyse soit un processus important de réaction dans les sols (Liberti et coll. 1978; Plimmer 1978) ou sur les surfaces inertes comme le verre ou le marbre (Helling et coll. 1973; Liberti et coll. 1978). Aucune étude convenable n'a porté sur la photolyse des PCDD dans l'eau, et encore moins sur le rôle des sources possibles d'hydrogène naturel dissous comme l'acide fulvique.

En suspension aqueuse on n'a pas décelé de photolyse appréciable de la 2,3,7,8-T_4CDD. Cependant, en ajoutant un agent tensio-actif (Tween 80) on en a provoqué une photolyse importante (Helling et coll. 1973; Plimmer et coll. 1973). Bien que les agents tensio-actifs et les sources d'hydrogène naturel puissent favoriser la vitesse photolyse dans les eaux naturelles, nous ne voyons pas l'utilité de tenir compte de la photodégradation dans une détermination quantitative de la persistance, sauf sur les surfaces.

La sensibilité à la photolyse de la 2,3,7,8-T_4CDD sur gel de silice en l'absence de donneurs d'hydrogène (Parlar et coll. 1978) et la sensibilité apprente de la 2,3,7,8-T_4CDD à la photolyse en présence d'agents tensio-actifs suggèrent l'intérêt d'une étude plus poussée de ces processus.

3.2.2 VOLATILISATION

3.2.2.1 Théorie de la prévision

La théorie concernant la volatilisation se limite à la phase aqueuse. Les études sur les matrices terrestres ou les solvants organiques (vecteurs) comme l'huile sont rares ou inexistantes. On peut prévoir la constante de vitesse de volatilisation d'une phase aqueuse à partir des formules générales de Liss et Slater (1974; voir aussi Mackay 1978; Southworth 1979). Les considérations théoriques fournissent une équation simple (Tableau 3-1) où la vitesse diminue pour chaque cm de profondeur de la phase aqueuse. Le processus inverse, passage de l'air à l'eau, n'est généralement pas considéré (SRI International 1978).

La simplicité de l'équation du Tableau 3-1 masque un certain nombre de problèmes fondamentaux (CNRC 1981c). Même en supposant la justesse de la théorie et des constantes comparatives employées pour les phases aqueuse et gazeuse, la validité des mesures de solubilité et de tension de vapeur de nombreux composés est discutable. Ces mesures devraient toujours être prises sur la même phase; ainsi, si la solubilité se rapporte à la phase solide, la tension de vapeur devrait aussi se rapporter à la phase solide. On peut prévoir la solubilité, soit de la phase liquide, soit de la phase solide, à partir d'un partage octonol/eau par correction du point de fusion (Yalkowsky et coll. 1979). On détermine généralement la tension de vapeur du cristal, mais

Tableau 3-1. Prévision de la constante de vitesse pour la volatilisation (k^V) de la 2,3,7,8-T_4CDD.

$$k^V = \frac{1}{d\sqrt{M}[3.1407 \times 10^{-4} + (2.0413 \times 10^{-4} T_k S/P)]}$$

d	profondeur de l'eau (cm)	1
M	masse moléculaire	321.87
T_k	température (^oK)	298
P	tension de vapeur (torr)	1.7×10^{-6}
S	solubilité dans l'eau ($mole.L^{-1}$)	6.2×10^{-10}
k^V	pour l'eau ($cm.d^{-1}$)	1.7×10^{2}

on peut évaluer celle du liquide à partir du point d'ébullition, en se servant de l'équation de Clapeyron-Clausius.

3.2.2.2 Prévision et vérification

La seule mesure de la solubilité de la 2,3,7,8-T_4CDD dans l'eau est de 6.2×10^{-10} mole.L^{-1} (Crummett et Stehl 1973). La correction du point de fusion (306°C, Firestone 1977a), donne une solubilité de la phase liquide de 5.02×10^{-7} mole.L^{-1}. Le coefficient de partage dans le mélange octanol/eau de 1.6×10^{-6} mole.L^{-1} (Kenaga 1980b) laisse prévoir une solubilité de la phase liquide de 5.5×10^{-6} mole.L^{-1}. On estime les valeurs de la tension de vapeur (Firestone 1977a) par chromatographie en phase gazeuse. On n'a apparemment pas fait de mesures directes de la tension de vapeur ni du point d'ébullition.

Compte tenu de ces réserves, on prévoit (Tableau 3-1) une vitesse de volatilisation relativement lente pour la 2,3,7,8-T_4CDD, avec une demi-vie de 6 minutes dans un bassin de 1 cm de profondeur (600 minutes dans un bassin de 1 m de profondeur). On n'a trouvé aucune vérification expérimentale autre que la corrélation, signalée par Ward et Matsumura (1977, 1978), entre la perte d'eau et la diminution de 2,3,7,8-T_4CDD récupérée. Les observations faites sur d'autres composés à faible solubilité (Mackay et Wolkoff 1974) comme les Aroclors (PCB) et les pesticides plus persistants comme le DDT, concordent avec les résultats donnés au Tableau 3-2.

3.2.3 SORPTION PAR LES SEDIMENTS

3.2.3.1 Théorie de la prévision

Pour le moment, la théorie se limite à la sorption d'une phase aqueuse. Les relations de partage applicables aux solvants organiques comme les huiles pourraient aussi servir aux pesticides dans les milieux terrestres. On peut prévoir que le partage entre les sédiments et l'eau (K_s) est fonction du coefficient de partage matière organique (mo)/eau (K_{mo}). A son tour, le K_{mo} est fonction de la teneur en carbone organique (co), et donc du coefficient de partage carbone organique/eau (K_{co}). On peut prévoir le K_{co} car il est lié au coefficient de partage octanol/eau (K_{oe}) (Karickhoff et coll. 1979; voir aussi Briggs 1973; Chiou et coll. 1979).

Donc, $$\log K_{co} = 1.00 \log K_{oe} - 0.21 \qquad (3\text{-}1)$$

Tableau 3-2. Constantes de vitesses comparatives de volatilisation de la 2,3,7,8-T_4CDD^{α} et d'autres composés persistants$^{\beta}$.

Composé	Volatilisation $cm.d^{-1}$
2,3,7,8-T_4CDD	1.7×10^2
PCB	
Aroclor 1242 (Cl_3)	2.79×10^2
Aroclor 1248 (Cl_4)	1.71×10^3
Aroclor 1254 (Cl_5)	8.32×10^4
Aroclor 1260 (Cl_6)	3.45×10^3
DDT	1.87
Lindane	2.40×10^{-1}
Dieldrine	9.59×10^{-2}
Aldrine	6.86

$^{\alpha}$ Tiré du Tableau 3-1.

$^{\beta}$ Tiré de MacKay et Wolkoff (1974).

lorsque $K_{mo} = K_{co}/1.8$ (3-2)[α]

et $K_s = \frac{K_{mo} \cdot \% \text{ mo}}{100}$ (3-3)

3.2.3.2 Prévision et vérification

D'après la relation susmentionnée, la 2,3,7,8-T_4CDD, pour un K_{oe} de 1.4×10^6 (Kenaga 1980b), présente un K_{mo} estimé à 1.6×10^6. Comme le K_s varie avec le pourcentage de matière organique, il peut aller de 1.5×10^4 à 1.6×10^6 pour des sols contenant 1-100% de matière organique. Il n'y a pas de confirmation directe de cette prévision; cependant, dans des études sur la bioaccumulation, Isensee et Jones (1975) ont signalé, pour des sols à teneurs en matière organique différentes, un équilibre sol/eau, qui peut être utilisé pour calculer K_{mo}. Les constantes d'équilibre calculées varient de 1×10^5 à 6×10^5, et approchent surtout cette dernière valeur. Ces chiffres semblent bien concorder, mais le domaine de la sorption dans les sédiments devra encore être étudié à fond des points de vue théorique et expérimental.

Le principal problème est la vitesse à laquelle l'équilibre est atteint. Il semble plausible que la constante de vitesse de sorption soit liée à la diffusion et caractérisée par la loi de Fick. On peut l'estimer en posant une série d'hypothèses (CNRC 1981c) et en utilisant les équations théoriques décrites par Frost et Pearson (1961). La constante de vitesse de la sorption d'une particule de sédiment de 5×10^{-3} cm, de densité égale à 2.7, bien qu'étroitement liée à la granulométrie, s'élèvera à 1000 mL.g (sédiment)$^{-1}$.d^{-1} environ (CNRC 1981c). Mais comme les sédiments naturels présentent habituellement 1-10% de matière organique, on peut s'attendre à voir ces valeurs tomber entre 1 et 100 mL.g (sédiment)$^{-1}$.d^{-1}. Les constantes de la plupart des composés étudiés jusqu'à ce jour semblent comprises dans cette gamme. Par exemple, la désorption d'un PCB (Aroclor 1254) est très lente, et il présente une demi-vie minimale de 90 ans (Halter et Johnson 1977). Comparé à un coefficient de partage élevé de 6×10^4, la constante de vitesse de la sorption est de 10 g (eau).g (sédiment)$^{-1}$.d^{-1}. L'équilibre avec le PCB n'est atteint qu'après 55 ans (voir P_5CP, CNRC 1981b; Fénitrothion, Marshall et Roberts 1977).

Il semblerait que les contraintes de l'étude soient les mêmes pour les sédiments et pour les poissons. Il est peu probable qu'on réussisse à déterminer exactement les constantes d'équilibre des composés accumulés en grande concentration et comme la désorption est très lente, on peut la négliger dans le calcul de la quantité fixée. Dans les cas

---

[α] Hamaker et Thompson (1972).

où les composés s'accumulent en faible concentration cette quantité variera beaucoup à cause de la désorption rapide, mais l'équilibre sera atteint plus vite. Par conséquent, il faudrait déterminer à la fois la désorption et les constantes d'équilibre.

3.2.4 DEGRADATION MICROBIENNE

3.2.4.1 Théorie de la prévision

La dégradation microbienne est en général le processus le plus mal défini et le plus mal connu de tous ceux qu'il faut envisager pour établir un modèle du comportement d'un composé. Il est donc difficile de juger de sa pertinence et de son importance dans les systèmes naturels. Il arrive souvent que les produits de dégradation soient bien étudiés, mais chez des souches particulières, isolées spécialement pour produire cette réaction. On ne connaît pas la vitesse de dégradation par cellule ou par unité de masse ni la distribution des microbes utiles dans l'environnement.

3.2.4.2 Prévision et vérification

On ne peut faire aucune prévision. D'après les recherches expérimentales, les PCDD sont extrêmement résistantes à l'action des microbes (Kearney et coll. 1972; Matsumura et Benezet 1973; Ward et Matsumura 1978; Klecka et Gibson 1980). Matsumura et Benezet (1973) n'ont trouvé que 5 souches microbiennes sur 100 capables de décomposer les T_4CDD. Il est possible que les PCDD moins chlorées soit plus susceptibles à la dégradation, comme c'est le cas pour les PCB (Roberts et coll. 1978).

3.2.5 BIOACCUMULATION

3.2.5.1 Théorie de la prévision

Les facteurs de bioaccumulation (K_b) peuvent être estimés à partir du coefficient de partage dans le mélange octanol/eau (K_{oe}). On les a largement utilisés pour les organismes aquatiques et l'équation la plus générale est celle de Veith et coll. (1979) où:

$$\log K_b = -0.70 + 0.85 \log K_{oe} \qquad (3\text{-}4)$$

Il est préférable de calculer d'abord la vitesse d'élimination puis de calculer la vitesse d'absorption à partir du partage à l'équilibre, car les mesures correspondant aux composés qui disparaissent rapidement seront toujours inférieures à leur absorption réelle. D'après la théorie de l'absorption, il existe une corrélation avec la vitesse des transformations métaboliques (voir Norstrom et coll. 1976; Roberts et coll. 1977). L'absorption sera donc une fonction de la masse de l'organisme puissance 0.8 (voir Boddington 1978; Boddington et coll. 1979). Des observations récentes suggèrent que le catabolisme pourrait aussi être liée à la masse de l'organisme puissance 0.8 (Tolmasoff et coll. 1980). Les relations entre les mesures empiriques de la masse spécifique absorbée et des constantes de vitesse d'élimination (k_{ma}, $k_{mé}$), égales aux vitesses observées (k_{ao}, $k_{éo}$) divisées par la masse de l'organisme et les constantes théoriques de vitesse spécifique à la masse (k_a; $k_é$) seraient donc:

$$\frac{k_{ao}}{M} = k_{ma} = k_a M^{-0.2} \qquad (3\text{-}5)$$

$$\frac{k_{éo}}{M} = k_{mé} = k_é M^{-0.2} \qquad (3\text{-}6)$$

De plus, lorsqu'on considère le taux de variation de la concentration de polluant, il faut effectuer une division supplémentaire par la masse pour que l'unité de la constante théorique de vitesse spécifique à la masse soit $g^{0.2}.d.^{-1}$. La quantité de lipide présente dans le poisson doit aussi faire l'objet d'une considération théorique, surtout dans le cas de composés lipophiles (Roberts et coll. 1977). Au cours des expériences il faut corriger les résultats de façon à tenir compte de la dilution due à la croissance. Les données obtenues par Neely et coll. (1974) sur l'élimination, corrigées pour tenir compte de la teneur en lipides, de la croissance et de la masse de l'organisme, suggèrent l'existence d'une relation logarithmique linéaire entre l'élimination et le coefficient de partage dans le mélange octanol/eau (CNRC 1981c). L'équation

$$\log k_é = 0.943 - 0.516 \log_{oe} \qquad (3\text{-}7)$$

ne s'applique qu'à un petit nombre de composés mais convient raisonnablement aux T_4CDD. La vitesse, d'absorption est calculée à partir de sa relation avec l'élimination et le coefficient de partage. D'après la présente théorie il est implicite que l'efficacité de l'absorption augmente avec l'efficacité du partage (Neely 1979a).

On peut aussi prévoir la bioaccumulation chez des organismes autres que le poisson. La théorie, ses applications, ainsi que les observations qui la confirment seront traitées de façon plus approfondies à la section 6.2.4.

3.2.5.2 Prévision et vérification

Le K_{oe} de 1.4×10^6 pour la 2,3,7,8-T_4CDD (Kenaga 1980b) appliqué à l'équation (304) donne un K_b de 3.3×10^4. Les résultats de Isensee (1978) donneraient une moyenne de $4.0 \times 10^3 \pm 3.5 \times 10^3$ avec une gamme de 240-15,500, soit une concordance acceptable.

On estime la vitesse d'élimination à 5.9×10^{-3} $g^{0.2}.d^{-1}$ grâce à l'équation (3-7), ce qui donne une demi-vie de 100 $d.g^{-0.2}$. Le calcul de l'absorption donne 1.9×10^2 $g^{0.2}.d^{-1}$, ce qui correspond à un partage élevé. Neely (1979a) a utilisé des équations similaires avec des unités différentes et confirmé expérimentalement ses prévisions pour la 2,3,7,8-T_4CDD. En convertissant en unités appropriées les mesures expérimentales, on obtient une constante de vitesse d'absorption de 2.2. $\times 10^2$ $g^{0.2}.d^{-1}$ ($4.54 \times 24 \times 35/35^{0.8}$), qui coïncide bien avec les résultats prévus. La vitesse d'élimination déterminée expérimentalement était deux fois plus grande que celle qu'avait prévue Neely (1979a). Convertie en unités appropriées, la constante de vitesse d'élimination expérimentale s'élève à 2.4×10^{-2} $g^{0.2}.d^{-1}$; l'élimination est donc quatre fois plus rapide que prévu, mais elle correspond aux observations faites sur les mammifères (Tableau 4-2).

3.2.6 CRITIQUE

Le Tableau 3-3 donne les coefficients de partage prévus, les constantes de vitesse de transferts et de décomposition correspondant à la 2,3,7,8-T_4CDD. On peut obtenir beaucoup de renseignements à partir d'un très petit nombre de paramètres. Evidemment, la validité des valeurs prévues ne peut être vérifiée que par l'expérimentation. En attendant, cette approche constitue un point de départ utile qui permet de commencer à comprendre la persistance et le comportement des produits chimiques dans les milieux naturels.

3.3 PREVISION DE LA PERSISTANCE DANS UN ECOSYSTEME AQUATIQUE

3.3.1 INTRODUCTION

Récemment, pour étudier le comportement des produits chimiques organiques, on a examiné l'utilité de simples modèles déterministes comme moyen de dépistage de la persistance (Marshall et Roberts 1977; Branson 1978; Neely 1979b; Roberts et Marshall 1980). En combinant les équations décrites antérieurement, pour les coefficients de partage et les constantes de vitesse, dans un écosystème simple, bien défini et compartimenté, on obtient un modèle informatique concis (Roberts et coll. 1981). Ce modèle permet d'obtenir tous les aspects caractérisant comparativement le "pire cas". De cette façon, l'utilisateur peut identifier les paramètres qui devront être examinés, contrairement aux autres modèles de simulation plus sophistiqués mais moins pratiques.

Tableau 3-3. Résumé des constantes de partage, de transfert et de décomposition prévues pour la 2,3,7,8-T_4CDD.

Volatilisation (25°) ($cm^{-1}.d^{-1}$)		1.7×10^2
Photolyse (45°N, juin) ($cm^{-1}.d^{-1}$)		
atténuation:	élevée	0
	faible	0
Sorption		
Partage		
(100% organique, K_{mo})		1.6×10^6
(10% organique, K_s)		1.6×10^5
Transfert ($g\ (eau).g^{-1}\ (sédiment).d^{-1}$)		
(100% organique)		1.0×10^2
(10 % organique)		1.0×10^1
Bioaccumulation		
Partage (K_b)		3.3×10^4
Transfert ($g^{0.2}.d^{-1}$)		
absorption (k_{ma})		1.9×10^2
élimination ($k_{mé}$)		5.9×10^{-3}
Fraction décomposée		0

Le modèle de Roberts et coll. (1981) comprend quatre compartiments: eau, solides en suspension, sédiments et biote. La dynamique des polluants est décrite par une série d'équations linéaires de pseudo premier ordre exprimées en fonction de variables liées spécifiquement à la fois aux polluants et aux systèmes (Fig. 3-2). Il est possible de suivre graphiquement l'apport continuel de polluant jusqu'à l'équilibre puis les pertes qui se produisent après la fin de l'apport. De plus, il existe une série de solutions fixes décrivant le temps de séjour, la demi-vie et la distribution du produit chimique à l'équilibre.

3.3.2 DEFINITION DE L'ECOSYSTEME

Pour comparer l'importance relative des divers processus sur le devenir général des polluants, on a utilisé deux systèmes aquatiques standards (Tableau 3-4), un étang très eutrophe et un grand lac oligotrophe. Ces scénarios de base (Tableau 3-4) se veulent réalistes jusqu'à un certain point, à condition seulement qu'ils présentent une base assez simple pour qu'on puisse extrapoler leur interprétation. Par exemple, le compartiment biotique contient une biomasse totale égale à 5×10^{-6} fois le volume d'eau. Cependant, seul le poisson a été étudié et sa présence n'est exprimée qu'en nombre de poissons de masse moyenne. Voici les principaux sujets d'interprétation: la concentration de polluant dans le poisson comparée à celle dans les autres compartiments, qui reflète leur utilité pour la surveillance; et la contribution du poisson à l'élimination totale du polluant du milieu.

Des précautions et des observations similaires s'appliquent à chaque compartiment car des distributions irréalistes de volume ou de masse dans les différents compartiments peuvent entraîner des résultats totalement différents et souvent trompeurs (Roberts et coll. 1981). En fait, les modèles de cette nature peuvent, si on les manipulent suffisamment, donner n'importe quels résultats.

3.3.3 DEFINITION DES POLLUANTS

Comme on l'a déjà vu, on peut faire un nombre considérable de prévisions sur le comportement des polluants à partir de très peu de mesures fondamentales. Les caractéristiques minimales nécessaires dans le cas de la 2,3,7,8-T_4CDD figurent au Tableau 3-5 et, comme on l'a déjà dit, elles fournissent une série de coefficients de partage et de vitesses de transfert (Tableau 3-3), tous normalisés et adaptés au système.

Tableau 3-4. Caractéristiques de base des systèmes aquatiques standards.

	Etang	Lac
Latitude (°N)	45	45
Température	20	20
Eau		
Superficie (ha)	0.37	66.0
Profondeur moyenne (m)	1.00	15
Volume (L)	3.7×10^6	1.0×10^{10}
Solides en suspension ($mg.L^{-1}$)	50	5.0
Atténuation[α]	élevée[α]	faible[β]
Sédiments		
Masse (kg)	7.3×10^4	2.9×10^7
Profondeur effective (cm)	1	1
Matières organiques (%)	10	10
Biote		
Nombres de poissons	185	5×10^5
Masse moyenne (g)	100	100

[α] Absorption lumineuse en l'absence de polluant voir Zepp et Cline (1977).
[β] Eau distillée.

Tableau 3-5. Paramètres pour la 2,3,7,8-T_4CDD.

Masse moléculaire		321.9
Point de fusion (°C)		306
Tension de vapeur (torr)		1.7×10^{-6}
Rendement quantique		0.0
Extinction molaire		
coefficient à	λ 290	3476
	300	5330
	310	5562
	320	2085
	330	230
	340	-
	350	-
	360	-
	370	-
	380	-
	390	-
	400	-
Coefficient de partage octanol/eau		1.4×10^6
Constante de vitesse de sorption		1×10^1
Biodégradation (% de l'absorption)		0

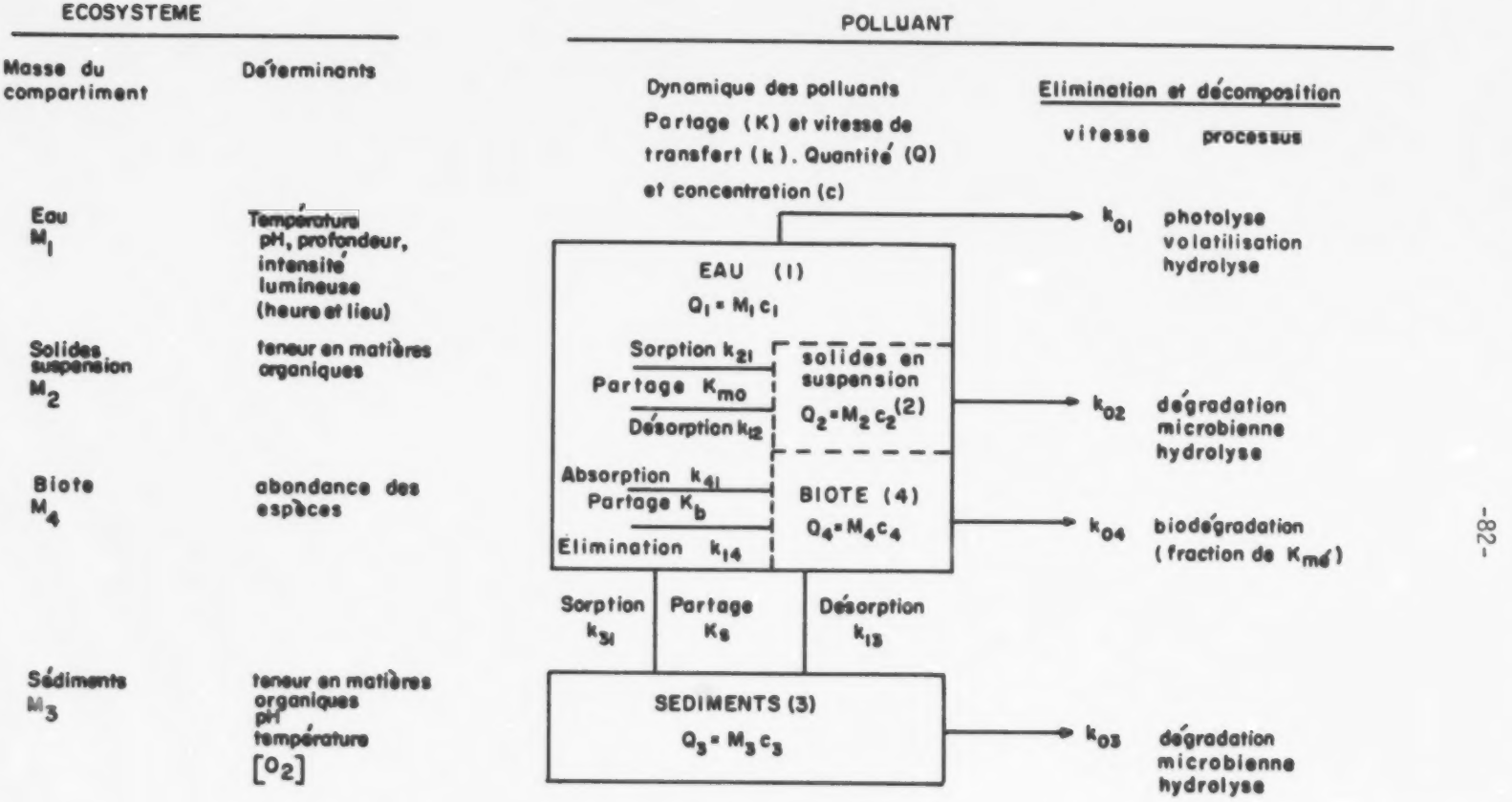


Figure 3-2. Schéma représentant les déterminants du modèle de dynamique des polluants.

3.3.4 DISTRIBUTION RELATIVE ET DEVENIR

Même s'il existe un certain nombre de scénarios différents, l'un des plus utiles consiste à examiner la dynamique du polluant pendant l'apport, jusqu'à l'équilibre, puis la fin de l'apport et l'élimination qui suit. On a déterminé les taux réels d'apport de polluant de manière que les concentrations de l'eau ne dépassent pas 0.01 fois la solubilité du composé et que les divers processus d'élimination se fassent suivant des équations cinétiques du premier ordre. Dans le cas présent, on a choisi des taux d'apport de façon à produire des concentrations respectant largement les contraintes du modèle, c'est-à-dire $\mu g.kg^{-1}$ plutôt que $mg.kg^{-1}$.

La Figure 3-3 représente le graphique du scénario équilibre/élimination de la 2,3,7,8-T_4CDD, dans l'étang et le lac. Les chiffres réels correspondant à ce scénario sont donnés au Tableau 3-6 et ils s'appliquent bien à l'état hydrophobe de la 2,3,7,8-T_4CDD.

En examinant les solutions fixées de 2,3,7,8-T_4CDD dans les deux systèmes, on voit qu'à l'équilibre, la taille relative de la masse de sédiments et probablement celle de la masse de solides en suspension, ont une grande influence sur la persistance de ce composé: ils servent de réservoirs. Le principal mode d'élimination est la volatilisation. Ainsi, la situation de "pire cas" se produit lorsqu'il y a prépondérance de sédiments à forte teneur en matières organiques et de solides en suspension dans les lacs profonds. Lorsque le système est peu profond et qu'il y a peu de matières organiques dans les sédiments, le temps de séjour diminue de beaucoup. En fait, une basse de la teneur en matières organiques de l'étang de 10% à 1% fait diminuer le temps de séjour de 7 ans à 0.5 an. Ward et Matsumara (1978) ont signalé une demi-vie de deux ans seulement dans un très petit microscome.

Comme on l'a déjà mentionné, la vitesse de dégradation microbienne est très mal définie. Si une dégradation se produisait dans les réservoirs principaux, il suffirait d'une très faible constante de vitesse pour modifier notablement la persistance: même un processus de dégradation très peu efficace aurait un effet important. Pour modifier le temps de séjour de 10%, la constante de vitesse de la dégradation microbienne doit être de l'ordre de 1×10^{-5} d^{-1} au moins.

La distribution des concentrations <u>à l'équilibre</u> montre très clairement que les sédiments et les solides en suspension constituent les meilleures matrices pour la surveillance de la 2,3,7,8-T_4CDD. Dans les conditions actuelles d'apport, le poisson est à la limite d'intérêt car, dans l'étang, une concentration de 54 $ng.kg^{-1}$ dans le poisson ne dépasse que de peu la limite de détection de 1-5 $ng.kg^{-1}$ (CNRC 1981a). Par contre, dans les sédiments, le temps mis pour atteindre l'équilibre est beaucoup plus long que dans le poisson (voir Fig. 3-3), ce qui fait du poisson, même à faible concentration, un indicateur <u>initial</u> beaucoup plus fiable.

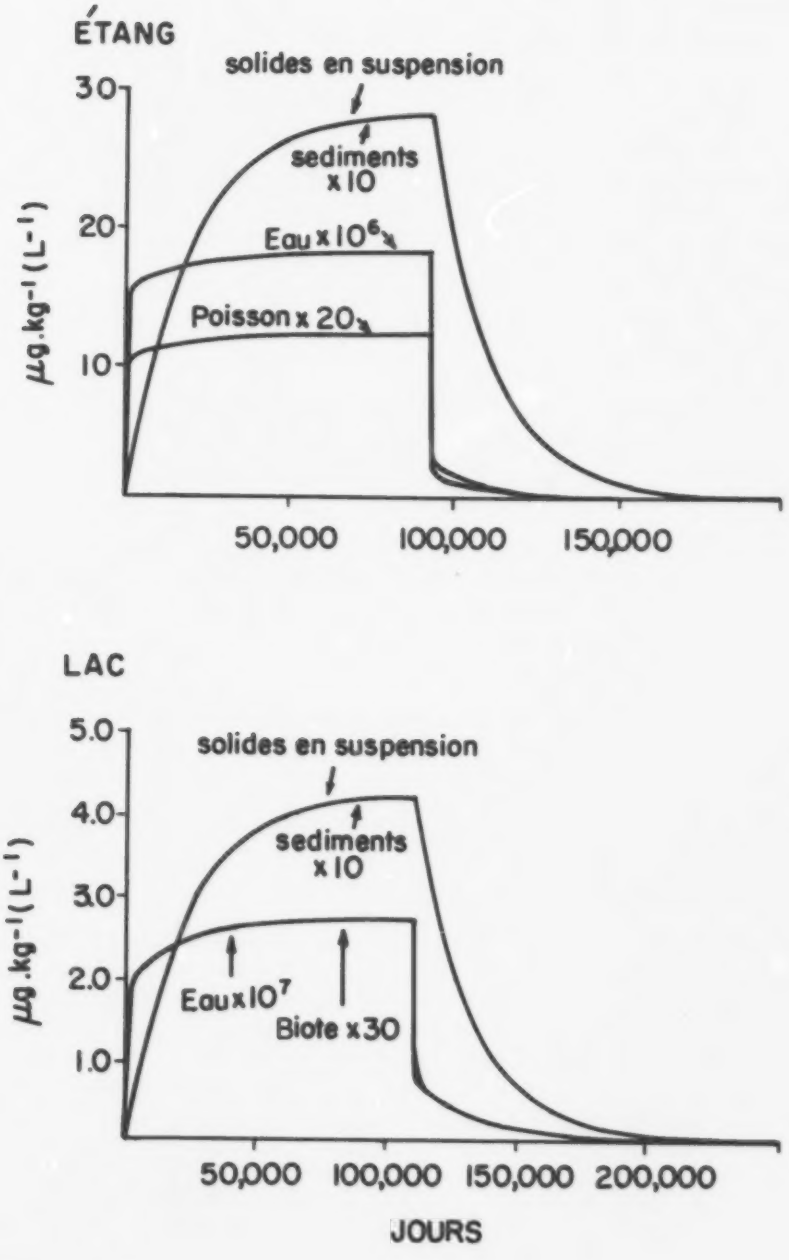


Figure 3-3. Comparaison de l'accumulation à l'équilibre et de l'élimination de la 2,3,7,8-T_4CDD dans les compartiments d'un lac et d'un étang selon le modèle informatique (d'après CNRC 1981c).

Tableau 3-6. Comparaison des conditions à l'équilibre avec apport constant.

	Etang	Lac
Concentration dans l'apport ($\mu g.L^{-1}.d^{-1}$)	0.74	2×10^{2}
Volume (L)	10	10
Charge ($\mu g.d^{-1}$)	7.4	2×10^{3}
Charge de l'eau ($\mu g.L^{-1}.d^{-1}$)	2×10^{-6}	2×10^{-7}
Temps approximatif avant l'équilibre pour le compartiment le plus lent	(Sédiment)	(Sédiment)
jours	93000	110000
années	255	300
Concentration dans:		
eau ($pg.L^{-1}$)	1.8	2.5
solides en suspension ($\mu g.kg^{-1}$)	2.8	4.2
sédiments ($\mu g.kg^{-1}$)	0.28	0.42
poisson ($ng.kg^{-1}$)	61	91
Fraction (%) de la charge totale dans:		
eau	0.03	0.21
solides en suspension	2.47	1.69
sédiments	97.49	98.06
poisson	0.01	0.04
Fraction décomposée ou perdue par:		
volatilisation	100	100
photolyse	0	0
biodégradation (poisson)	0	0
Temps de séjour approximatif (d)	2868	6288
Demi-vie de l'élimination (d)	1987	4358

Pour que les poissons de l'étang et du lac accumulent 60-90 $ng.kg^{-1}$ de résidus, il suffit d'une concentration dans l'eau de 2-3 $pg.L^{-1}$, ce qui correspond à un apport de 0.2-2 $pg.L^{-1}.d^{-1}$. Les quantités nécessaires pour obtenir les concentrations de résidus désirées, en fait assez réalistes (voir section 2.2), sont donc très faibles.

Il est maintenant utile de signaler l'importance des diverses sources requises pour atteindre cet apport, en supposant que toutes les PCDD se comportent comme la 2,3,7,8-T_4CDD. Il faudra introduire dans l'étang 74 $mL.d^{-1}$ de 2,4,5-T contenant 0.1 $mg.kg^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD, ou pour la O_8CDD, 0.003 $mL.d^{-1}$ de P_5CP contenant 370 $mg.kg^{-1}$ de O_8CDD ou encore, pour la H_6CDD, 0.3 $mL.d^{-1}$ de P_5CP contenant 10 $mg.kg^{-1}$ de H_6CDD.

Pour bien montrer l'importance de l'apport requis, disons qu'il faudrait déverser dans le lac Ontario (d'une capacité de 1.6×10^{15} L et de 85 m de profondeur moyenne) 2 tonnes par jour de P_5CP pour pouvoir détecter dans le poisson une concentration uniformément détectable de H_6CDD. Cette masse représente une quantité de P_5CP suffisante pour traiter 47.5 millions de pieds-planche de bois par année (le Canada produit environ 50×10^6 pieds-planches traités avec P_5CP par année; Lamb Guay Inc. 1979, CNRC 1981b). Une masse de 7.3×10^5 kg de P_5CP par an représente 36% des 2×10^6 kg (estimés) de P_5CP qu'on utilise annuellement dans l'ensemble du Canada (voir CNRC 1981b).

Il est impossible pour le moment de faire une analyse complète et utile sur le reste des congénères. Les tensions de vapeur de plusieurs PCDD ont été publiées (EPA 1978c) et les coefficients de partage relatifs dans le mélange octanol/eau ont été calculés (Tableau 3-7), mais ces valeurs ne sont que théoriques. De plus, il y aurait moins de confirmations que pour la 2,3,7,8-T_4CDD, ce qui rendrait toute conclusion très incertaine.

3.4 CONSEQUENCES POUR L'INTERPRETATION DES DONNES PROVENANT DE LA SURVEILLANCE

3.4.1 TAUX D'APPORT ET IDENTIFICATION DES MATRICES INDICATRICES

On simplifie beaucoup les choses en disant que les PCDD sont des composés très hydrophobes et que les matrices organiques sont les meilleures indicatrices. Ce groupe, même si ses éléments sont tous hydrophobes, présente une large gamme de coefficients de partage. Par exemple, en se basant sur les coefficients de partage dans le mélange octanol/eau prévus par l'approche de Hansch et Leo (1979) (Tableau 3-7), on prévoit que les solubilités dans l'eau de ces composés, ainsi que leurs coefficients de partage dans les sols varieront par un facteur allant jusqu'à 1×10^5. Il y aura donc des variations importantes des concentrations des homologues dans diverses matrices si on introduit

Tableau 3-7. Coefficients de partage approximatifs relatifs obtenus grâce à la méthode de calcul des fragments.[α]

Homologue	Lipophilité[β] relative	FBC relatif pour[γ] le poisson	Coefficient de[δ] partage relatif dans le sols	Solubilité[ε] relative dans l'eau (liquide)
O_8CDD	700	300	700	0.001
H_7CDD	100	70	100	0.007
H_6CDD	30	20	30	0.04
P_5CDD	5	4	5	0.2
T_4CDD	1	1	1	1
T_3CDD	0.2	0.2	0.2	5
D_2CDD	0.04	0.06	0.04	30
M_1CDD	0.007	0.01	0.007	100

[α] Hansch et Leo (1979).

[β] Obtenu à partir du coefficient relatif pour octanol/eau.

[γ] log FBC = -0.70 + 0.85 log K_{oe}.

[δ] Obtenu à partir de la teneur en carbone organique, log K_{co} = 1.0 K_{oe} - 0.21.

[ε] Log C_e = 0.7178 - 0.9874 log K_{oe} si C_e représente la solubilité de la PCDD liquide dans l'eau.

un mélange d'homologues dans diverses matrices si on introduit un mélange d'homologues de PCDD dans un écosystème, sauf lorsque la capacité de sorption du milieu a été dépassée et qu'il y a saturation, ou lorsque des phénomènes autres que la sorption dominent.

Normalement, la fraction des PCDD supérieurs devrait être plus élevée, au moins dans les matrices abiotiques comme les matières organiques, par rapport à la fraction dans la source. Il faut donc absolument prendre des précautions particulières pour interpréter les données tirées d'études sur ce type de matrices. A moins de faire des corrections en fonction de la tendance de PCDD spécifiques à l'accumulation, il est difficile d'obtenir des renseignements utiles sur la distribution des charges des PCDD présentes. Par conséquent, des résultats signalant la présence de PCDD supérieures dans ces matrices et indiquant l'absence de PCDD inférieures ne signifient pas nécessairement un apport plus élevé pour les PCDD supérieures.

Il en découle que, à apport égal, les PCDD supérieures sont plus faciles à détecter que les PCDD inférieures. On prévoit un décalage semblable des homologues dans les résidus pour les tissus de poisson et l'alimentation de ces derniers, en fonction du décalage des propriétés lipophiles des PCDD et des facteurs de bioconcentration prévus (voir Tableau 3-7). Dans ce cas, pour les PCDD supérieures, la saturation possible du mécanisme d'absorption vient compliquer la situation. L'absorption de l'HCB par le poisson serait inefficace (Zitko et Hutzinger 1976) tout comme l'absorption de O_8CDD par les rats. En dépit de l'absence d'études comparables sur le poisson, ces complications sont certainement possibles. Seule l'accumulation de 2,3,7,8-T_4CDD chez le poisson a été étudiée (voir section 6.2.4) et on ne peut prévoir d'écarts précis pour la distribution des congénères.

> Les poissons seront des indicateurs utiles des niveaux d'exposition seulement en l'absence de saturation et seulement si les résultats sont ajustés de manière à tenir compte des divers pouvoirs d'accumulation des diverses PCDD.

Dans l'interprétation de la distribution des résidus dans les matrices biotiques, il faut envisager aussi la possibilité que des isomères ou des homologues spécifiques se dégradent beaucoup plus facilement que d'autres ayant pourtant une structure généralement semblable. Il n'existe pas d'études pertinentes dans le cas des PCDD. On sait que la dégradation des hydrocarbures chlorés chez les mammifères et les oiseaux est liée à des changements subtils dans la structure de la molécule (e.g. PCB). Ces phénomènes reflètent non seulement la teneur en chlore de la molécule mais aussi la position de ces substituants. Dans nombre de cas, la présence d'un chlore en *para* retarde la décomposition et celle d'un chlore sur une position adjacente la retarde encore plus (voir par ex. Mathews et Kato 1979). Si la situation était la même dans le cas des T_4CDD, alors la 2,3,7,8-T_4CDD s'accumulerait plus que

les autres isomères. Malgré l'absence d'études certaines, des observations sur les PCDF sembleraient confirmer cette hypothèse. Il est clair qu'on peut s'attendre à des écarts pouvant atteindre un facteur de 1000 dans le cas des autres homologues des PCDD.

> Il serait donc un peu naïf de chercher à utiliser des échantillons de tissus de mammifères et d'oiseaux comme indicateurs d'exposition ambiante sans faire parallèlement des études sur le potentiel d'accumulation des divers congénères chez "l'espèce indicatrice".

3.4.2 CHOIX DES MATRICES INDICATRICES DANS LES MILIEUX AQUATIQUES

Il n'existe pas de matrice universelle pouvant répondre à tous les besoins de surveillance. En fin de compte, c'est l'usage final des données qui régit le choix de la matrice. Les exigences d'un programme de dépistage destiné à l'identification des sources de pollution sont totalement différentes de celles d'un programme conçu pour déterminer l'exposition alimentaire de l'être humain aux PCDD. Uthe et coll. (1981) ont présenté une étude détaillée des considérations déterminant le choix d'une espèce indicatrice dans les milieux aquatiques. La nécessité de détecter la présence de congénères toxiques spécifiques à des concentrations voisines de nos capacités analytiques et parfois inférieures (voir CNRC 1981a) constitue une contrainte supplémentaire dans le cas des PCDD. Pour fournir un degré maximal de sécurité, les matrices choisies dans le cadre de programmes de surveillance doivent contenir de bons accumulateurs, comme ceux qu'on a déjà cité, tels les sédiments organiques, les sols organiques, les matières organiques en suspension, les poissons gras âgés, les animaux piscivores ainsi que les collecteurs synthétiques comme les filtres à charbon et à mousse.

L'utilisation de mauvais accumulateurs, comme l'eau, ne donne que des renseignements superficiels sur le degré de contamination d'un milieu. En fait, compte tenu de l'état actuel des méthodes analytiques (voir CNRC 1981a), la détection de PCDD dans un échantillon d'eau signifie que les autres éléments du milieu, soit les accumulateurs, sont gravement contaminés et qu'il y a danger. Ainsi, lorsque l'eau contient 100 $ng.L^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD, le poisson pourrait en contenir plus de 1 $mg.kg^{-1}$. Par ailleurs, si le poisson contenait 5 $ng.kg^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD, l'eau n'en contiendrait guère que 0.005 $ng.L^{-1}$ soit une concentration très inférieure au seuil de détection actuel. Il est donc évident que les poissons constituent de meilleurs indicateurs que l'eau. Cette situation pourrait être encore plus marquée dans les cas des PCDD supérieures.

Les indicateurs potentiels et les facteurs d'atténuation qui existent dans le cas des milieux aquatiques sont donnés à la Figure 3-4. En plus des facteurs dont on a déjà parlé, il faut aussi tenir compte, dans le choix de la matrice et dans l'interprétation des résultats, des modes d'alimentation et des processus de dégradation et d'élimination. Par exemple, l'expérience sur la contamination des Grands lacs par le mirex (Norstrom et coll. 1978) suggérait que les oiseaux (par exemple, les goélands argentés *Larus argentatus*) et les poissons (par exemple, le saumon coho, *Oncorhynchus kisutch*, les gaspareaux, *Alosa pseudoharengus* et les éperlans arc-en-ciel, *Osmerus mordax*) tendaient à être de meilleurs indicateurs de la contamination de l'ensemble du système que de sources de contamination spécifiques ou locales. Autrement dit, en raison de leurs déplacements, ces organismes deviennent des intégrateurs reflétant les tendances de la contamination dans l'ensemble du système. Par exemple, même si les goélands argentés mangent surtout du poisson, leur alimentation peut aussi, selon l'endroit, les conditions et la saison, contenir des quantités importantes d'animaux terrestres comme des petits mammifères, des oiseaux, des vers de terre et même des déchets (Allen 1977, 1978). Donc, à moins qu'on ne possède une documentation complète sur les habitudes alimentaires saisonnières des différentes colonies et sur la contamination des aliments, il est probable que les mesures de résidus chez les oiseaux reflèteront les sources de contamination terrestres, qui pourraient être assez importantes si ces colonies sont situées près d'installations industrielles ou de dépôtoirs. Ce problème est courant lorsqu'on interprète des données sur des animaux qui mangent ce qu'ils trouvent. Il n'existe pas de solution simple, si ce n'est l'utilisation prudente de la documentation portant sur l'alimentation et les déplacements ainsi que des autres indicateurs, comme données d'appui.

Les résultats fournis par de tels programmes sont d'une grande utilité pour identifier les modes de contamination d'un système par rapport à un autre. Dans le cas des études sur la contamination du lac Ontario par le mirex, la partie organique des sédiments constituait le meilleur indicateur de la distribution de la contamination locale. Par ailleurs, les mouvements des sédiments est un processus continuel et l'interprétation des résultats d'un tel programme reflète l'hydrodynamique du système (par exemple, Horn et coll. 1979).

L'information qu'on possède à l'heure actuelle sur la dépendance structurale des facteurs d'atténuation est insuffisante pour qu'on puisse extrapoler la contribution relative des divers congénères à la charge totale en PCDD à partir de dosages effectués sur les organismes associés aux systèmes aquatiques. Les données peuvent révéler des tendances générales dans les concentrations d'isomères spécifiques mais on ne peut s'y fier pour étudier l'exposition relative de l'organisme indicateur ni la charge relative.

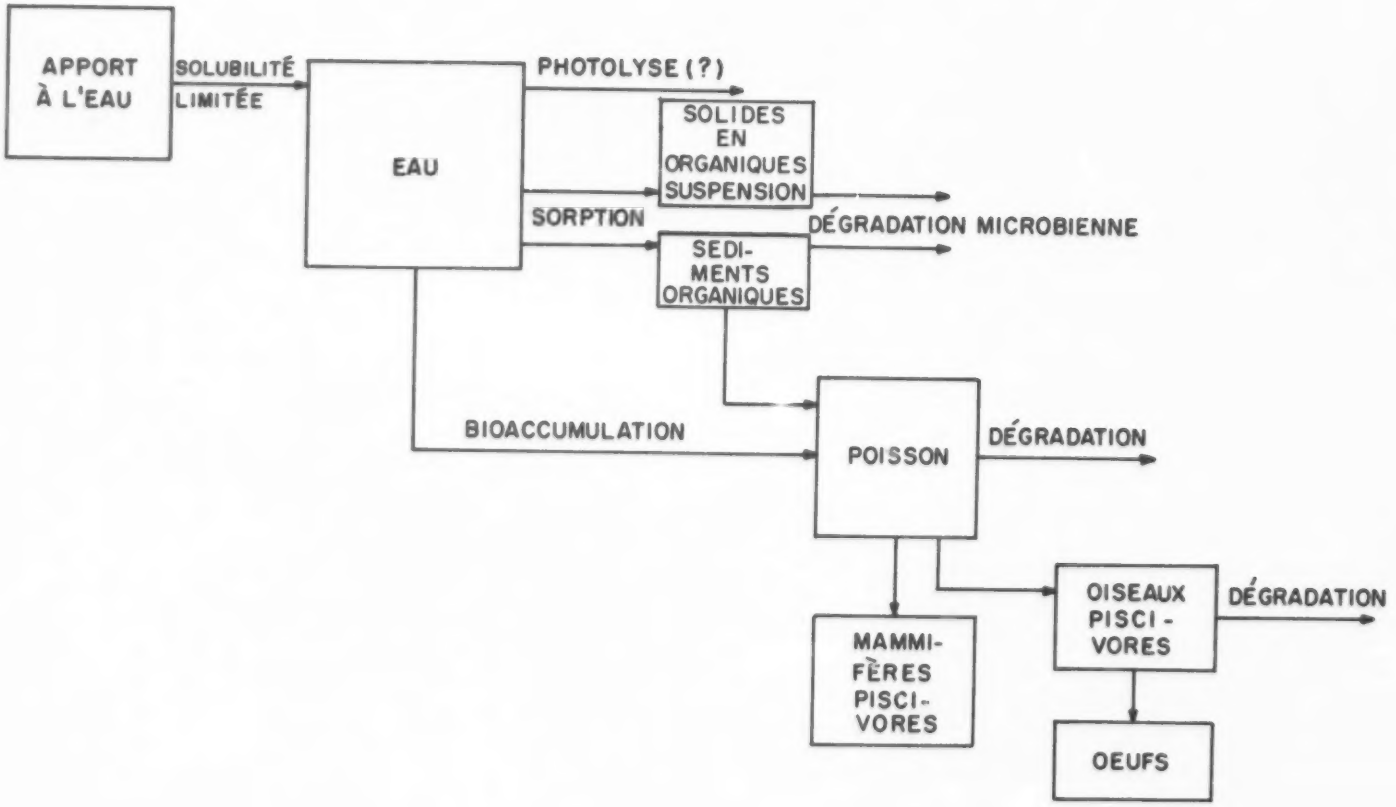


Figure 3-4. Mécanisme des processus d'élimination et de dégradation possibles qui l'emportent sur la bioaccumulation.

4.0 TOXICOLOGIE GENERALE

4.1 INTRODUCTION

Le lecteur est prié de se référer aux nombreuses études générales et évaluations déjà publiées (Schwetz et coll. 1973; NAS 1977; CNRC 1978; EPA 1978c; McConnell et Moore 1979; Greig 1979; Nicholson et Moore 1979; Esposito et coll. 1980; Huff et coll. 1980; Jones 1981; Young 1980). Des découvertes appréciables ont cependant été faites par la suite. L'évaluation des effets toxicologiques des PCDD nécessite des connaissances particulières portant sur une masse très importante et complexe de données publiées. On a, lors de l'étape préparatoire, passé en revue une grande quantité d'informations non essentielles à l'évaluation des critères mais nécessaires comme base d'une connaissance générale de la toxicité des PCDD. Le Groupe d'experts a décidé de présenter une partie de ces informations de base comme introduction au chapitre sur les critères toxicologiques. Il faut mentionner ici que les données portent en grande partie sur la 2,3,7,8-T_4CDD et qu'elles sont souvent contradictoires.

4.2 PHARMACOCINETIQUE ET CATABOLISME

Plusieurs études ont porté sur la pharmacocinétique et le métabolisme des PCDD et de composés apparentés. Ces études avaient pour objectifs généraux de vérifier si ces produits chimiques étaient métabolisés, d'en déterminer la distribution (y compris celle des métabolites) dans divers tissus et de déterminer les taux d'élimination de l'organisme de ces substances et de leurs métabolites. De telles données sont nécessaires à l'évaluation des différences selon les espèces dans la toxicologie de la substance et de ses métabolites et à la comparaison de la toxicité de groupes de produits chimiques présentant des caractéristiques semblables, comme les PCDD.

4.2.1 ABSORPTION

Nous disposons de données sur l'absorption de divers PCDD et de composés apparentés. Rose et coll. (1976) ont signalé qu'une fraction de 66% à 93% d'une dose orale de 2,3,7,8-T_4CDD (dans de l'acétone et de l'huile de maïs) était absorbée chez le rat. Par ailleurs, Nolan et coll. (1979) ont signalé que des cobayes n'absorbaient que 50% d'une dose orale du même produit administré de la même façon. La O_8CDD semble être peu absorbée par le rat (Williams et coll. 1972). Des études sur le 2,3,7,8-T_4CDF ont montré qu'environ 90% d'une dose orale était absorbée par le hamster (Birnbaum et coll. 1980).

L'absorption de la 2,3,7,8-T_4CDD est fortement fonction de la matrice et de la voie d'administration (Poiger et Schlatter 1980). On a noté chez des rats Sprague-Dawley que le pourcentage de la dose totale administrée noté dans le foie après 24 heures, la mesure étant basée sur la radioactivité de ^3H, variait d'une valeur de 40%, pour de l'éthanol à 50% comme véhicule et une administration intestinale, à pratiquement rien pour du charbon actif comme véhicule et une administration par voie intestinale ou dermique. On a retrouvé 15% de la dose dans le foie après 24 heures d'une administration dermique du produit faisant appel au méthanol comme véhicule.

4.2.2 DISTRIBUTION DANS LES TISSUS

La distribution de la 2,3,7,8-T_4CDD dans l'organisme suite à une exposition présente des variations appréciables selon les espèces. Il y a, chez le rat et la souris, tendance à l'accumulation dans le foie à des teneurs environ 5 fois supérieures à celles notées dans le tissu adipeux (Piper et coll. 1973; Vinopal et Casida 1973; Allen 1975; Rose et coll. 1976) tandis que les teneurs dans le thymus étaient relativement faibles (Rose et coll. 1976). La O_8CDD n'a été retrouvée que dans le foie et le tissu adipeux chez le rat (Williams et coll. 1972). Des distributions tissulaires semblables à elles de la 2,3,7,8-T_4CDD ont été signalées pour le 2,3,7,8-T_4CDF chez le rat (Birnbaum et coll. 1980; Kuroki et coll. 1980) et divers PCDF chez la souris (Morita et Oishi 1977; Nagayama et coll. 1980). On note, au contraire de ces données pour les rongeurs, que les teneurs de 2,3,7,8-T_4CDD du tissu adipeux et du thymus étaient d'environ le double de celles du foie chez le cobaye (Gasiewicz et Neal 1979; Nolan et coll. 1979) et le singe (Van Miller et coll. 1976). De façon similaire, Kuroki et coll. (1980) ont démontré que les singes présentaient de plus fortes teneurs de PCDF dans le tissus adipeux que dans le foie après exposition. Ces différences de distribution tissulaire selon les espèces sont cruciales lors de la comparaison des réactions toxiques selon les espèces et, particulièrement, lors de l'extrapolation de données de toxicité d'animaux (rongeurs) à l'homme (voir section 5.3.4). Facchetti et coll. (1980) ont, à cet égard, récemment étudié la distribution tissulaire de la 2,3,7,8-T_4CDD chez l'homme (Tableau 4-1). Une femme de 55 ans a vécu pendant 12 jours dans la zone la plus contaminée (A) de Seveso et est morte 7 mois plus tard d'un adénocarcinome pancréatique touchant le foie et les voies biliaires et présentant des métastases secondaires dans les poumons[α]. La distribution tissulaire de la 2,3,7,8-T_4CDD (Tableau 4-1) ressemblait plus à celle notée chez les singes qu'à celle notée chez les rats (voir les références signalées plus haut). On ne connaît cependant pas le rôle joué par les carcinomes dans la modification des tissus et les concentrations résiduelles dans ceux-ci.

[α] Il n'y a très probablement aucune relation entre ces deux événements, l'intervalle étant trop court.

Tableau 4-1. Concentrations de 2,3,7,8-T_4CDD dans des tissus humains (d'après Facchetti et coll. 1980).

Tissus	2,3,7,8-T_4CDD/tissu frais ($ng.kg^{-1}$)
Graisse	1840
Pancréas	1040
Foie	150
Thyroïde	85
Cerveau	60
Poumon	60
Rein	40
Sang	6

4.2.3 RETENTION ET TRANSFERT PLACENTAIRE

Il est presque certain que la 2,3,7,8-T_4CDD parvient au foetus via le placenta (Khera et Ruddick 1973; Nau et Bass 1981), mais il semble que nous ne possédions pas de données sur les modes différentiels de rétention et de transfert placentaire des homologues des PCDD. L'absorption et la rétention des divers PCDF présentent des différences (Nagayama et coll. 1980). L'analyse par CG/SM a montré qu'un mélange de plusieurs PCDF administré par voie alimentaire à des souris gravides comprenait 48% de T_4-, 49% de P_5- et 3% de H_6CDF. Le pic du P_5CDF était le plus important du mélange et la concentration de ce produit était plus élevée dans les tissus des mères et des petits, mais il disparaissait presque complètement du foie deux semaines après la fin de l'administration tandis que des quantités appréciables des autres produits présentant des pics demeuraient.

Les PCDF étaient aussi transportés vers les foetus au travers du placenta (0.003% de la quantité totale ingérée par la mère se trouvait dans le foetus) et vers les petits par le lait (0.07% de la quantité totale ingérée). Des trois T_4CDF identifiés dans le produit d'essai, un seul a présenté un pic de CG décelable pour les foetus ou les petits.

Ces données de Nagayama et coll. (1980) ne confirment pas seulement que, chez la souris, les PCDF traversent le placenta et sont excrétés avec le lait mais, ce qui est plus important, que les divers types de PCDF présentent des caractéristiques pharmacocinétiques distinctes.

4.2.4 ELIMINATION

4.2.4.1 Taux

On a publié les taux d'élimination de la 2,3,7,8-T_4CDD chez le rat, le cobaye et le hamster. Les données disponibles (Tableau 4-2) sur le taux d'élimination de ce produit de l'organisme indiquent une demi-vie d'environ 20 à 40 jours chez le rat et le cobaye et une demi-vie quelque peu inférieure de 10 à 15 jours chez le hamster. Il est intéressant de noter que Rose et coll. (1976) ont signalé que les rats présentant des effets apparents de la 2,3,7,8-T_4CDD excrétaient le ^{14}C au même taux que les rats ne présentant pas de signes apparents de toxicité.

Les données relatives au 2,3,7,8-T_4CDF chez le rat indiquent une demi-vie d'élimination de 1.8 jour (Birnbaum et coll. 1980). Des études portant sur la souris indiquent une demi-vie par élimination

Tableau 4-2. Demi-vie par élimination estimée pour la 2,3,7,8-T_4CDD chez diverses espèces.

Espèce	Dose ($\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$)	Durée d'administration	Demi-vie (jours)	Référence
Rat	0.5 - 1.5	42 jours	11 - 21	Fries et Marrow (1975)
Rat	50	dose unique (orale)	17.4 ± 5.6	Piper et coll. (1973)
Rat	1	dose unique (orale)	31 ± 6 (21 - 39)	Rose et coll. (1976)
Rat	0.01, 0.1, 1	5 d par sem. pendant 7 sem.	29.7 (16 - 35)	Rose et coll. (1976)
Cobaye	0.5	dose unique (i.p.)	30.2 ± 5.8	Gasiewicz et Neal (1979)
Cobaye			22 - 43	Nolan et coll. (1979)
Hamster		dose unique (i.p.) ^3H-T_4CDD	12 ± 2	Olson et coll. (1980a)
	650	dose unique (i.p.) ^{14}C-T_4CDD	10.8 ± 2.4	Olson et coll. (1980a)
		dose unique (orale)	15.0 ± 2.5	Olson et coll. (1980a)

de l'organisme entier de ce produit d'environ 14 jours (Morita et Oishi 1977). Ces données portent à penser que les PCDF sont plus rapidement éliminés de l'organisme que les PCDD.

4.2.4.2 Voies d'élimination

Plusieurs études ont été effectuées dans le but de déterminer les voies d'élimination de la 2,3,7,8-T_4CDD et du 2,3,7,8-T_4CDF. Aucune radioactivité n'a été décelée dans l'urine de rats et de cobayes suite à l'administration par voie orale de doses uniques de 2,3,7,8-^{14}C-T_4CDD (Rose et coll. 1976; Nolan et coll. 1979). Les fèces et l'urine de rats et de singes recueillis pendant 7 jours après l'administration de doses i.p. uniques de 400 µg de 2,3,7,8-T_4CDD ont cependant permis de noter une certaine radioactivité, généralement inférieure à 5% pour les fèces et à 2% pour l'urine, ce qui indique un taux d'élimination quotidien très faible (Van Miller et coll. 1976). Des études portant sur l'administration répétée de doses orales de 2,3,7,8-^{14}C-T_4CDD ont montré que l'excrétion par l'urine représentait entre 5% et 13% de la matière radioactive excrétée par des cobayes et des rats (Piper et coll. 1973; Allen 1975; Rose et coll. 1976; Gasiewicz et Neal 1979). Des études portant sur des hamsters ont montré que l'élimination urinaire représentait 41% du ^{14}C excrété et 35% de la dose administrée (Olson et coll. 1980a). La plus grande partie de la O_8CDD administrée par voie alimentaire à des rats était directement éliminée avec les fèces, seules des traces étaient trouvées dans la bile et aucun résidu n'était présent dans l'urine (Williams et coll. 1972). Ici aussi les données indiquent une variabilité marquée selon les espèces.

La répartition selon les voies d'excrétion du 2,3,7,8-T_4CDF est passablement différente de celle notée pour le 2,3,7,8-T_4CDD. Birnbaum et coll. (1980) ont signalé que moins de 6% d'une dose orale de 2,3,7,8-T_4CDF avait été retrouvée dans l'urine après l'administration à des rats.

4.2.4.3 Catabolisme

Les premières tentatives faites pour démontrer le catabolisme des diverses PCDD se sont avérées négatives. Vinopal et Casida (1973) ont démontré que le dibenzo-p-dioxine (non chlorée) pouvait, *in vitro*, être rapidement transformée en métabolites polaires par des systèmes NADPH-microsome provenant de foies de rats, de souris et de lapins. Des systèmes semblables ne parvenaient cependant pas à métaboliser *in vitro*, la 2,3,7,8-T_4CDD (Vinopal et Casida 1973). Tulp et Hutzinger (1978) ont trouvé que la dibenzo-p-dioxine (non chlorée), les 1- et 2-M_1CDD, les 2,3- et 2,7-D_2CDD; la 1,2,4-T_3CDD et la 1,2,3,4-T_4CDD étaient toutes métabolisées en dérivés mono et dihydroxylés. La O_8CDD n'a donné aucun métabolite.

Le catabolisme de la 2,3,7,8-T_4CDD a, récemment, été signalé. Mathews et Kato (1979) ont démontré que des rats excrétaient lentement la 2,3,7,8-T_4CDD dans la bile et que 90% du ^{14}C radioactif donnait des résultats chromatographiques différents de ceux du produit original. Olson et coll. (1980b) ont trouvé chez le hamster que le ^{14}C présent dans l'urine et la bile n'était pas sous la forme de la 2,3,7,8-T_4CDD administrée.

Poiger et Schlatter (1979) ont signalé une différence marquée de la lipophilie et de la mobilité du produit radioactif marqué au ^{3}H excrété dans la bile après administration de 2,3,7,8-^{3}H-T_4CDD à des rats. Ces chercheurs ont supposé la formation de groupes phénoliques hydroxylés sur les molécules de PCDD avant l'excrétion dans la bile. Ramsay et coll. (1979) ont démontré, à l'aide de canules biliaires en boucles chez le rat, que le matériel radioactif au ^{14}C présent dans la bile était plus polaire que la 2,3,7,8-T_4CDD et que l'incubation de la bile avec de la β-glucuronidase se traduisait par une plus importante récupération de matériel radioactif. Ces chercheurs ont postulé que les métabolites de la 2,3,7,8-T_4CDD pourraient être des conjugués glucuronides. Guenthner et coll. (1979) ont par ailleurs suggéré que la 2,3,7,8-T_4CDD était catabolisée en intermédiaires réactifs qui se liaient par covalence à des macromolécules cellulaires. Ces auteurs ont postulé que des oxydes d'arènes de 2,3,7,8-T_4CDD étaient formés par le P_1-450 (P-448) et que ces intermédiaires réactifs se liaient par covalence à des macromolécules nucléophiles à une vitesse tellement élevée qu'aucun métabolisme ultérieur ne pouvait être décelé. Les oxydes d'arènes de la 2,3,7,8-T_4CDD se lieraient plus fortement aux protéines qu'au DNA et Guenthner et coll. (1979) ont émis l'hypothèse d'une relation entre cette liaison et l'extrême toxicité de la 2,3,7,8-T_4CDD. La vitesse de métabolisme de la 2,3,7,8-T_4CDD était de 9×10^3 à 3.6×10^4 fois inférieure à celle du métabolisme du benzo(a) pyrène par P-450. Ce type de métabolisme de la 2,3,7,8-T_4CDD en oxydes d'arènes intermédiaires est semblable à celui proposé par Safe et coll. (1978) pour divers hydrocarbures aromatiques halogénés.

Ces données et celles relatives à l'excrétion urinaire et biliaire de composés au ^{14}C non identifiés suite à l'administration de 2,3,7,8-^{14}C-T_4CDD portent à penser que la 2,3,7,8-T_4CDD est catabolisée. Des faits indirects portent à penser que la catabolisme de la 2,3,7,8-T_4CDD joue un rôle toxique plus important qu'on ne le croyait. Beatty et coll. (1978) ont postulé que si la 2,3,7,8-T_4CDD était métabolisée chez l'animal, l'oxydase hépatique à fonction mixte (OFM) apparaissait alors comme un système enzymatique pouvant logiquement catalyser un tel métabolisme. L'activité de l'OFM est plus importante chez les rats que chez les rats ou les jeunes récemment sevrés et la castration des rats réduit l'activité de l'OFM alors que l'administration de testostérone accroît l'activité de l'OFM chez les femelles. Beatty et coll. (1978), en se basant sur ces faits, ont démontré l'existence d'une corrélation inverse entre les facteurs accroissant l'activité de l'OFM et la sensibilité de rats à la 2,3,7,8-T_4CDD. Les rats femelles

adultes, les sujets récemment sevrés et les mâles castrés présentaient une plus faible activité d'OFM et étaient plus sensibles à la toxicité de la 2,3,7,8-T_4CDD. L'administration de testostérone aux femelles augmentait l'activité de l'OFM et provoquait une réduction de la sensibilité à la 2,3,7,8-T_4CDD mesurée par une évaluation de la DL_{50} sur 20 jours. Les études de Beatty et coll. (1978) ne permettent pas de conclure de façon définitive que la 2,3,7,8-T_4CDD est catabolisée par le système enzymatique OFM car divers autres facteurs indirectement modifiés par la testostérone pourraient être responsables des effets observés. De plus, une telle hypothèse serait contraire à celles de Guenthner et coll. (1979) voulant que les hydrocarbures polyaromatiques chlorés, dont la 2,3,7,8-T_4CDD et peut-être d'autres congénères des PCDD, soient métabolisés en oxydes d'arènes toxiques. La contribution du catabolisme de la 2,3,7,8-T_4CDD (et d'autres PCDD) à leur toxicité définitive n'est pas actuellement connue et il faudra effectuer d'autres recherches dans ce domaine.

4.3 TOXICOPATHOLOGIE

4.3.1 SIGNES GENERAUX DE TOXICITE

La pancytopénie est la cause ultime de mortalité chez les singes, et peut-être les cobayes, exposés à la 2,3,7,8-T_4CDD (Allen et coll. 1977) bien que le mécanisme d'action ne soit pas connu. La cause de la mort des autres animaux demeure inconnue. Les animaux exposés à des concentrations toxiques de 2,3,7,8-T_4CDD présentent une perte de masse généralement non liée à l'ingestion d'aliments et se caractérisant par une émaciation généralisée (McConnel et Moore 1979; Poland et Glover 1980). La perte de masse, qui apparaît généralement dès le début, est fonction de la dose et progressive jusqu'à la mort. Les différences de réaction à des expositions à ces concentrations élevées ou faibles sont généralement quantitatives plutôt que qualitatives. Ainsi, McConnell et coll. (1978a) ont montré que le temps moyen jusqu'à la mort, environ 20 jours, n'était pas modifié par une augmentation de la dose de 2,3,7,8-T_4CDD pouvant atteindre dix fois la valeur de la DL_{50}. La durée d'exposition nécessaire à l'apparition des signes de toxicité augmente à mesure que la dose décroît en deçà de la DL_{50}. Allen et coll. (1977) ont observé des signes de toxicité chez des singes 9 mois après une exposition quotidienne à 500 ng de 2,3,7,8-T_4CDD par kg d'aliments.

La chloracné et l'hyperkératinose dermique, l'oedème et le colmatage des glandes de Meibomius (provoquant une blépharite) sont des signes de toxicité communs aux humains, aux primates, aux lapins et aux souris dépourvues de poils. On note aussi de l'alopécie chez certaines espèces. La peau devient sèche et s'exfolie et, chez les singes, les ongles des doigts et des orteils tombent souvent sans que l'animal présente de signes de douleur.

Les derniers stades de l'intoxication se caractérisent par une faiblesse progressive mais, chez la plupart des espèces, les individus demeurent passablement sensibles aux stimulus externes encore très peu de temps avant la mort. A l'exception des lapins qui présentent des lésions acnéiformes, la plupart des rongeurs présentent peu de signes apparents des effets toxiques à l'exception d'une perte de masse. Les souris, les poulets et les primates non humains peuvent présenter, tout juste avant la mort, des ascites se caractérisant par des abdomens distendus.

4.3.2 SIGNES ET SYMPTOMES CHEZ L'HOMME

Divers signes et symptômes ont été signalés chez des populations humaines suite à des expositions accidentelles à des PCDD ou à des composés apparentés. La plupart de ces accidents ont eu lieu au travail et portaient généralement sur un mélange de produits chimiques. Il est donc difficile de déterminer si les signes et symptômes observés sont dus aux PCDD ou à d'autres produits chimiques (NaOH, 2;4,5-T_3CP, P_5CP, herbicides phénoxy, etc.). Les cas d'exposition chez des humains présentent la difficulté supplémentaire que la dose d'exposition réelle aux PCDD ne peut être estimée que de façon grossière. La détermination de relations de dose à effet est donc extrêmement difficile. Les signes et symptômes suivants ont été notés lors de ces accidents:

- Lésions cutanées dont: chloracné, hyperpigmentation et épaississement de la peau
- perte de pilosité et hirsutisme
- porphyrie cutanée de l'adulte
- troubles nerveux centraux et périphériques;
- troubles hépatiques, rénaux et gastrointestinaux
- neurasthénie, dont manque d'entrain et de vigueur, troubles du sommeil, instabilité émotive et troubles du cadre de référence mental
- troubles respiratoires et cardiaques
- hypothyroïdisme

On trouve dans la littérature une communication faisant état d'une exposition chez l'homme où le nombre de produits chimiques était de beaucoup inférieur à celui noté dans la majorité des cas. Oliver (1975) a signalé les effets toxiques après exposition (dose inconnue) de trois scientifiques à de la 2,3,7,8-T_4CDD. Ceux-ci travaillaient à la préparation de PCDD à partir de T_3CP. Il faut souligner ici que les données signalées par Oliver (1975) représentent l'évaluation clinique de 3 personnes effectuées entre une et trois semaines après exposition à la 2,3,7,8-T_4CDD. Deux des scientifiques (A et B) ont souffert de chloracné typique même si les expositions ont dû être extrêmement faibles, étant donné les précautions strictes prises lors de

la manutention du produit. L'une de ces personnes (A) a aussi présenté une perte de poids pendant l'année suivant l'exposition, même si son appétit est demeuré normal. Cette personne s'est aussi plainte de coliques accompagnées de flatulence excessive, de maux de tête et d'une perte prononcée de vigueur et de motivation accompagnée de fatigue excessive. Elle s'est aussi plainte de troubles de coordination musculaire et de la vision. Le scientifique B a présenté des signes d'hirsutisme aux niveaux de la partie supérieure du corps et des sourcils. Les scientifiques A et B qui ont souffert de chloracné ne présentaient pratiquement plus de signes physiques de l'intoxication trois ans après l'exposition, mais souffraient quand même d'une légère hyperchlolestérolémie.

Le troisième cas (Oliver 1975) est celui d'un scientifique (C) qui a été exposé à des PCDD lors de la préparation de solutions étalons. Les symptômes qu'il a présenté étaient une perte d'énergie et de motivation, des troubles de la concentration, une vision brouillée et une flatulence excessive. On notait aussi de l'hirsutisme caractérisé par la croissance de poils plus longs et plus gros en certaines parties du tronc et sur les sourcils. On n'a pas observé de chloracné mais la peau du front est devenue plus grasse. Une légère hypercholestérolémie a aussi été notée.

Aucun des trois cas signalés par Oliver (1975) ne présentait de signes de porphyrie cutanée de l'adulte. On n'a pas noté d'augmentation de la fragilité de la peau ni d'ictère ni de couleur anormale de l'urine. Les teneurs en porphyrines urinaires n'ont malheureusement pas été mesurées, mais l'analyse complète du sang indiquait une fonction hépatique normale dans les trois cas.

La méthodologie de Oliver (1975) n'a pas été présentée de façon claire, mais l'on a quand même insisté sur les cas d'exposition aux PCDD car les sujets touchés étaient des observateurs fiables et critiques habitués à effectuer des recherches scientifiques et au fait des dangers des évaluations subjectives (notamment l'effet bien connu de la suggestion lors de telles évaluations). Si l'on accepte l'hypothèse que ces sujets étaient plus objectifs dans leur évaluations des divers signes et symptômes on peut alors être justifié de donner plus d'importance aux effets cliniques de l'exposition aux PCDD dans ces cas.

4.3.3 EFFETS HEMATOLOGIQUES

Une pauvreté cellulaire de la moelle osseuse a été observée chez des cobayes (McConnell et coll. 1978a) et des singes (Allen et coll. 1977; McConnell et coll. 1978b) exposés à de la 2,3,7,8-T_4CDD. Cette carence cellulaire chez les cobayes a été attribuée à une pancytopénie mais on n'a pas effectué d'hémogrammes différentiels afin de confirmer cette observation.

Une évaluation hématologique plus détaillée a donné des résultats variables. Allen et coll. (1977) ont signalé des teneurs diminuées et leucocytes, plaquettes sanguines, hémoglobine et de l'hématocrite chez des singes exposés à des teneurs toxiques de 2,3,7,8-T_4CDD. Des hémorragies d'importances diverses ont aussi été notées chez les singes.

Par comparaison, des modifications hématologiques mineures ont été observées chez des rats exposés à des concentrations toxiques de 2,3,7,8-T_4CDD. On a noté une diminution de la numération des hématies et de la teneur en hémoglobine de même qu'une augmentation du nombre de réticulocytes tandis que les dénombrements différentiels de thrombocytes et de leucocytes n'étaient pas modifiés (Kociba et coll. 1978).

4.3.4 EFFETS BIOCHIMIQUES

Les effets des PCDD sur diverses fonctions biochimiques ont été étudiés de façon détaillée. Nous traiterons ici de certains des effets variés observés et ces observations serviront de base à la section 5.7 (Mécanismes de toxicité).

4.3.4.1 Effets biochimiques cliniques

Un grand nombre de paramètres biochimiques cliniques sont modifiés chez les animaux recevant des doses toxiques de 2,3,7,8-T_4CDD. Les singes présentent une réduction des teneurs de cholestérol et glucose sanguins, des protéines totales du sérum et du rapport albunine sérique/globulines (dû à une diminution de l'albumine) et une augmentation de l'azote uréique du sang et des activités de la glutamate-oxaloacétate-transaminase et de l'aldolase sériques (McConnell et coll. 1978b).

La porphyrie cutanée de l'adulte, caractérisée par l'accumulation de porphyrines dans le foie et des teneurs élevées de porphyrines urinaires a été mise en cause dans des cas d'exposition accidentelle aux PCDD chez l'homme. Un métabolisme anormal des porphyrines a été signalé chez plusieurs animaux suite à une exposition à des PCDD (Kimbrough 1974; Delvaux et coll. 1975; McConnell et coll. 1978a; Cantoni et coll. 1981).

4.3.4.2 Induction enzymatique

On a montré que la 2,3,7,8-T_4CDD altérait l'activité de plusieurs systèmes enzymatiques. Ceux des monooxygénases microsomiques hépatiques ont été les plus étudiés. L'irduction des monooxygénases hépatiques par la 2,3,7,8-T_4CDD se produit dans la plupart des tissus chez la majorité des espèces et s'avère extrêmement sensible à divers hydrocarbures aromatiques chlorés.

Le système enzymatique à monooxygénase, formé de NADPH-cytochrome P-450 réductase et de cytochrome P-450, fait partie intégrante du réticulum endoplasmique lisse et catalyse le catabolisme de composés lipophiles en métabolites plus polaires (Poland et Glover 1980). Il existe un grand nombre, non connu avec exactitude, de types différents de cytochromes P-450, différents de par les divers substrats qu'ils catalysent, qui sont induits de façon différentielle par divers composés.

On a montré des différences entre l'induction enzymatique chez la mère et le foetus chez le rat (Berry et coll. 1977). Norman et coll. (1978) ont signalé que deux formes de cytochrome P-450 étaient induites chez des lapins néonataux exposés à de la 2,3,7,8-T_4CDD, les formes 4 et 6, tandis qu'une seule "forme" de P-450 était induite par le même produit chez les adultes. Ces "formes" du P-450 sont distinctes du point de vue immunologique et présentent des poids moléculaires et des "signatures" par peptides différents après protéolyse. Norman et coll. (1978) ont postulé que ces différences entre les nouveau-nés et les adultes en réaction à la 2,3,7,8-T_4CDD étaient des faits importants permettant de comprendre la plus grande sensibilité des animaux en développement à la 2,3,7,8-T_4CDD.

Un grand nombre d'enzymes spécifiques ont fait l'objet d'études (voir Poland et Glover 1980). Nous traiterons ici de trois d'entre elles.

Hydroxylase d'hydrocarbure arylé (AHH)

L'activité de l'AHH est une mesure d'un cytochrome, le cytochrome P-448 (P_1-450). Il a été montré que la 2,3,7,8-T_4CDD était un inducteur puissant de l'AHH. La 2,3,7,8-T_4CDD donne une courbe dose-réaction parallèle à celles des hydrocarbures polycycliques aromatiques inducteurs classiques de l'AHH, comme le 3-méthylcholanthrène. Les deux composés induisent la même réponse maximale d'activité de l'AHH et une fois celle-ci induite de façon maximum par le 3-méthylcholanthrène, la 2,3,7,8-T_4CDD ne peut accroître davantage l'activité de cette enzyme (Poland et Glover 1973). La puissance d'induction est cependant différente, la 2,3,7,8-T_4CDD est 3×10^4 fois plus puissante que le 3-méthylcholanthrène. Une seule administration de 2,3,7,8-T_4CDD produit une induction de l'AHH qui dure cependant environ 35 jours chez le rat (Poland et Glover 1973).

Poland et ses collègues ont étudié de façon approfondie l'induction de l'AHH et d'autres enzymes par la 2,3,7,8-T_4CDD et divers de ses analogues (Poland et coll. 1979; Poland et Glover 1980). Cette relation entre la structure et l'activité a été étudiée chez le foie d'embryon de poulet et a fait l'objet d'études détaillées portant sur 24 PCDD et 11 congénères PCDF en cultures cellulaires provenant d'une lignée cellulaire d'un hépatome de rat (Poland et coll. 1976; Bradlaw et coll. 1976; Bradlaw et Casterline 1979). Les cinq congénères les plus puissants présentent deux structures communes:

1) les halogènes occupent au moins trois, quatre pour la puissance maximale, des positions des cycles latéraux (positions 2, 3, 7 et 8) et
2) au moins une des positions des cycles n'est pas halogénée, ainsi le O_8CDD est inactif (Poland et coll. 1979).

On a aussi démontré l'existence d'une relation entre l'induction de l'AHH et la dépression de l'uroporphyrinogène-décarboxylase (Jones et Sweeney 1977). Il y a ségrégation de cette enzyme avec le locus Ah et celle-ci joue un rôle dans le catabolisme de la porphyrine. Son inhibition peut être reliée au développement de la porphyrie cutanée de l'adulte.

Acide δ-amino lévulinique synthétase (ALAS)

L'ALAS est une enzyme mitochondrienne qui catalyse l'étape de régularisation lors de la synthèse de l'hème. L'intérêt de l'étude des effets de la 2,3,7,8-T_4CDD et de ses analogues sur l'activité de l'ALAS vient du fait que l'on pense que l'ALAS joue un rôle dans le développement de la porphyrie cutanée chez l'adulte, état découlant d'une anomalie acquise de la synthèse de la porphyrine hépatique et se caractérisant par une accumulation de porphyrine dans le foie, un accroissement de l'excrétion des porphyrines dans l'urine et par une photosensibilité et une fragilité à la 2,3,7,8-T_4CDD et à d'autres produits chimiques, tous capables d'induire l'ALAS.

On a montré que la 2,3,7,8-T_4CDD était un puissant inducteur de l'ALAS et les divers congénères des PCDD présentent les mêmes relations entre la structure et l'activité pour l'induction de l'ALAS et de l'AHH, à savoir la présence d'halogènes à trois des quatres positions des cycles latéraux et au moins une position non halogénée, le congénère 2,3,7,8 étant le plus puissant (Poland et Grover 1973, 1980).

Glutathion-S-Transférase β (GST)

La GST est une enzyme cytosolique de conjugaison du glutathion connue pour jouer un rôle dans l'inactivation de diverses endotoxines bactériennes (voir Cook et coll. 1975). La GST a été induite dans le foie et le rein par la 2,3,7,8-T_4CDD (Kirsch et coll. 1975).

4.3.5 PATHOLOGIE

Les données d'autopsie obtenues après traitement à la 2,3,7,8-T_4CDD variaient de façon marquée selon l'espèce étudiée. Les points communs notés pour différentes espèces étaient une disparition marquée du tissu adipeux et une involution du thymus et des tissus lymphoïdes comme la rate, les ganglions lymphatiques et les tissus lymphoïdes du tractus gastro-intestinal.

L'atrophie du thymus se caractérise par une perte de lymphocytes corticaux accompagnée par une phagocytose par de nombreux macrophages des débris nécrosés découlant de l'atrophie (McConnell et coll. 1978a; Kociba et coll. 1979).

Les anomalies du foie sont courantes chez la souris, le rat et le lapin et semblent plus importantes chez les femelles que chez les mâles (voir p. ex. Kociba et coll. 1978, 1979; McConnell et coll 1978a). Les lésions du foie chez le rat (Kociba et coll. 1978, 1979) se caractérisaient pas une inflammation dégénérative, de la nécrose et une prolifération, une cytomégalie, une hyperplasie hépatocellulaire des nodules (seulement les femelles), un carcinome hépatique (femelles) et des modifications adipeuses du foie, une hyperplasie des voies biliaires, une inflammation périportale, de la fibrose et de la porphyrie hépatique (surtout chez les femelles). Une pathologie semblable du foie a été signalée chez la souris (McConnell et coll. 1978a) et le lapin (Schwetz et coll. 1973). Les lésions du foie sont au contraire mineures chez les singes (Allen et coll. 1977; McConnell et coll. 1978b) et absentes chez le cobaye et le hamster (McConnell et coll. 1978a; Olson et coll. 1980b) exposés à de la 2,3,7,8-T_4CDD.

Les rats, souris, cobayes, hamsters et singes présentent tous diverses anomalies vasculaires. Les lésions vasculaires notées à l'autopsie se présentaient comme des hémorragies du tractus gastro-intestinal, du système nerveux central, de l'appareil reproducteur et de diverses glandes endocrines (Allen et coll. 1977; McConnell et coll. 1978a, b; Kociba et coll. 1979; Olson et coll. 1980b). Les singes exposés à la 2,3,7,8-T_4CDD présentaient des zones ulcérées aux niveaux du fundus et du pylore de l'estomac et de l'iléon terminal (Allen et coll. 1977; McConnel et coll. 1978b) tandis que les hamsters exposés présentaient de telles lésions au niveau de l'iléon terminal (Olsen et coll. 1980b). De plus, les singes (McConnell et coll. 1978b) et les cobayes (McConnell et coll. 1978a) exposés à des teneurs toxiques de 2,3,7,8-T_4CDD présentaient une hyperplasie du canal cholédoque et de l'épithélium de transition du tractus urinaire et de la vessie ainsi que des tissus épithéliaux présents dans d'autres organes ou tissus (Allen et coll. 1977; McConnell et coll. 1978b). Des bovins exposés à du P_5CP de qualité technique (contenant divers congénères de PCDD et de PCDF) ont aussi présenté une hyperplasie des tissus épithéliaux du tractus urinaire (McConnell et coll. 1980). Allen et coll. (1977) ont signalé des modifications métaplasiques de l'épithélium des voies des glandes salivaires, du pancréas et des glandes sébacées.

On a noté, chez la souris, le cobaye et le singe, une diminution de la spermatogenèse liée à une dégénérescence des cellules spermatogènes (McConnell et coll. 1978a; Allen et coll. 1979). Les lésions observées étaient probablement liées à la mortalité et non à la dose (McConnell et coll. 1978a). Des modifications hyperplasiques et des granulomes spermatiques ont aussi été observés chez des rats (Khera et Ruddick 1973).

Des anomalies pulmonaires comme une hyperplasie alvéolaire localisée, une accumulation de macrophages alvéolaires, de l'oedème pulmonaire, une inflammation interstitielle pulmonaire localisée et une fibrose pulmonaire ont été signalées après administration de 2,3,7,8-T_4CDD à des rats (Kociba et coll. 1979) et à des singes (Allen et coll. 1977), mais non chez d'autres espèces.

Les PCDD ont aussi été liées à des effets carcinogènes, tératogènes et immunosuppressifs ou touchant la reproduction. Ceux-ci seront décrits en détail au chapitre suivant.

4.4 TOXICITE CHEZ LES OISEAUX

La maladie connue comme l'oedème du poulet est caractérisée par un hydropéricarde, de l'ascite et de l'anasarque. Elle a été obtenue expérimentalement à l'aide de 2,3,7,8-T_4CDD (Schwetz et coll. 1973) ainsi que H_6CDD et de H_7CDD (Flick et coll. 1973). Flick et coll. (1973) ont aussi observé que des quantités de diverses PCDD introduites dans le sac vitellin réduisaient l'éclosion, étaient embryotoxiques et provoquaient des embryopathies. Du 2,4,5-T, contenant 0.06 $mg.kg^{-1}$ de T_4CDD, donné à des colins de Virginie (*Colinus virginianus*) à raison de 50 $mg.kg^{-1}$ dans l'aliment pendant 126 jours n'a permis de noter aucun effet lors d'une étude portant sur une génération si l'on s'en reporte à des paramètres de la reproduction comme la ponte, le nombre d'oeufs fêlés, couvés, d'embryons viables, d'oeufs normalement éclos et la survie après 14 jours (Kenaga 1975). La dose de T_4CDD sans effet était d'environ 0.3 $ng.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ lors de cette étude mais des doses plus importantes n'ont pas été utilisées. Le traitement des poussins âgés de trois jours par 1 et 10 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD et 10 et 100 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ de H_6CDD s'est cependant traduit par un oedème chez les poussins (Schwetz et coll. 1973) alors que des oiseaux dont le régime contenait 0.5% de O_8CDD n'ont pas présenté d'oedème (Schwetz et coll. 1973).

Schwetz et coll. (1973) ont, en plus de l'oedème du péricarde et du poumon des poussins exposés à la 2,3,7,8-T_4CDD, observé de la dyspnée, l'accumulation de mucus dans la bouche, une hépatomégalie et un aspect granuleux du foie. L'examen histopathologique de tissus d'oiseaux auxquels on avait administré 1 et 10 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD et 10 et 100 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ de H_6CDD pendant 21 jours a permis de noter une atrophie des cellules germinales de la rate, une diminution du nombre de lymphocytes dans la bourse de Fabricus, un oedème pulmonaire, un oedème interstitiel du myocarde et une dégénérescence graisseuse et une nécrose coagulante au niveau du foie.

McKinney et coll. (1976) ont signalé des effets semblables chez des poussins auxquels on avait administré du 2,3,7,8-T_4CDF pendant une période de 12 jours. Les oiseaux ayant reçu une dose quotidienne de 5 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1} ont présenté une diminution de consommation alimentaire et de gain de masse et sont morts en moyenne 11.5 jours après le début du traitement. La masse du foie n'a pas été modifiée et les lésions histopathologiques du foie étaient mineures. On a observé de l'hydropéricardie, de l'oedème sous-cutané et l'ascite. Le thymus présentait une involution marquée et il y avait une diminution importante du nombre de cellules de types lymphocytaires dans la rate et le thymus. L'observation de la bourse de Fabricius n'a pas été signalée (McKinney et coll. 1976). Une accumulation de porphyrine et des modifications au niveau des enzymes du métabolisme des substances chimiques étaient aussi évidentes (Goldstein et coll. 1976). Les oiseaux ayant reçu 1 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1} de 2,3,7,8-T_4CDF présentaient aussi une diminution de la consommation alimentaire et du gain de masse. Un des oiseaux est mort au jour 19, la masse de la rate était réduite et l'on a noté une inflammation à la surface du péricarde de même que quelques cas d'oedème endocardiaque (McKinney et coll. 1976).

4.5 TOXICITE POUR LES POISSONS

Les données disponibles ne portent que sur la 2,3,7,8-T_4CDD chez quatre espèces de poissons (Norris et Miller 1974; Hawkes et Norris 1977; Miller et coll. 1979; Helder 1980, 1981). Il est nécessaire d'effectuer une importante extrapolation pour interpréter les données qui portent presque entièrement sur le pouvoir létal. Cinquante pour cent des *Poecilia reticulata* soumis à une exposition à 0.1 µg.L^{-1} d'eau pendant 120 heures sont morts en 20 jours (Norris et Miller 1974). La dose intégrée[α] (dose totale absorbée) serait de l'ordre de 700 µg.kg-pc^{-1} de 2,3,7,8-T_4CDD. On a, lors d'un deuxième essai, exposé des truites arc-en-ciel (*Salmo gairdneri*) à de la 2,3,7,8-T_4CDD présente dans leur nourriture. Après 60 jours, 50% des poissons exposés à la concentration la plus élevée (2.3 mg.kg^{-1}) étaient morts (Hawkes et Norris 1977). Si l'on suppose le même délai, de 20 à 30 jours, de mortalité que chez les mammifères (section 5.2), la dose létale serait ingérée après 30 à 40 jours. A un taux d'exposition de 21 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1} de 2,3,7,8-T_4CDD (soit 2.3 mg.kg^{-1}), la dose létale serait encore de 700 µg.kg.pc^{-1}. La concentration de 2.3 µg dans les aliments n'a permis de noter aucun effet après 105 jours si ce n'est certaines modifications histologiques dans un lobe du foie d'un des poissons examinés. Dans ce cas, la dose totale serait de 3 µg.kg-pc^{-1} de 2,3,7,8-T_4CDD. Ces observations ont été confirmées chez la truite arc-en-ciel (Helder 1981) où une exposition de 96 heures à une teneur dans l'eau de 100 ng.L^{-1} de 2,3,7,8-T_4CDD

[α] On suppose ici une exposition continue et les relations d'absorption décrites aux sections 3.1.4 et 6.2.4. L'absorption réelle est peut-être inférieure étant donné les pertes possibles de T_4CDD du système.

soit une dose totale de 600 µg.kg-pc^{-1} s'est traduite par 50% de mortalité après 21 jours. Il est intéressant de noter que ces teneurs létales sont du même ordre de grandeur que celles signalées pour les mammifères (section 5.2).

Chez *Oncorhynchus kisutch*, la concentration maximale dans l'eau de 105.3 ng.L^{-1} de 2,3,7,8-T_4CDD utilisée par Miller et coll. (1979) se traduirait lors d'expositions de 24, 48 et 96 heures par des doses maximales totales estimées (poissons de 3.51 g) respectives de 54, 27 et 13 µg seulement. Toutes les doses utilisées ont provoqué la mort, ce qui montre une plus grande sensibilité que chez *P. reticulata* ou *S. gairdneri* bien que la mort survenait toujours environ 20 jours plus tard. Une exposition de 96 heures à une concentration initiale dans l'eau de 10.53 ng.L^{-1} de 2,3,7,8-T_4CDD, soit une dose totale estimée de seulement 5.4 µg, s'est même avérée mortelle pour *O. kisutch*.

On n'a pas noté d'accroissement significatif de la mortalité chez les oeufs de truite arc-en-ciel (Helder 1981) ou de brochet (*Esox lucius;* Helder 1980) jusqu'à des teneurs de 10 ng.L^{-1} pendant 96 heures. Les alevins encore au stade du sac vitellin des deux espèces ont présenté des augmentations significatives de la mortalité. Une mortalité extrêmement importante de 80% a été notée chez des alevins de brochet parvenus au stade de l'alimentation après 96 heures d'exposition à une teneur de 10 ng.L^{-1} d'eau, mais aucune mortalité supérieure au groupe témoin n'a été observée chez la truite arc-en-ciel pour des conditions d'exposition semblables.

Les modifications histopathologiques notées chez les deux espèces comprenaient de l'oedème, le bris de vaisseaux sanguins et des hémorrhagies, de même que des modifications de la morphologie du foie. Ces modifications ont été observées chez les deux espèces à des doses aussi faibles que 1 ng.L^{-1} pendant 96 heures. Les embryons de truite présentaient des anomalies du développement (effets tératogènes) dont un raccourcissement des maxillaires et des anomalies de la structure operculaire à une exposition aussi faible que 1 ng par litre d'eau pendant 96 heures. Les embryons de brochet présentaient une éclosion retardée, queue en premier, jusqu'à une exposition de 1 ng.L^{-1} pendant 96 heures, l'incidence du phénomène était inférieure à 10% à 0.1 ng.L^{-1}.

La croissance a été modifiée de façon significative chez les deux espèces et n'était plus décelable chez les brochets 23 jours après l'éclosion.

4.6 TOXICITE POUR LES CULTURES CELLULAIRES

On a signalé plusieurs études portant sur les effets des PCDD sur des cultures cellulaires (voir Knutson et Poland 1980). L'importance de telles études pour élucider le mécanisme de l'action toxique des PCDD pourrait être importante si l'on pouvait identifier des systèmes de cultures cellulaires réagissant aux PCDD de façon semblable à celle notée chez l'animal.

L'induction de l'activité de l'AHH par la 2,3,7,8-T_4CDD a été observée chez des cultures de lymphocytes activés par un mitogène, de cellules d'hépatome de rat et de cellules de rein de rat, mais des effets toxiques par 2,3,7,8-T_4CDD chez des cultures cellulaires n'ont été signalés que pour des concentrations de la substance de beaucoup supérieures à la DL_{50} du rat (voir Knutson et Poland 1980).

Beatty et coll. (1975) n'ont pas observé d'effet de la 2,3,7,8-T_4CDD sur la mitose et la croissance de lignées cellulaires de cellules de carcinome épithélial humain (Hela), de fibroblastes de souris normales (Balb 3T3), de 3T3 (SV101) modifiées par virus SV-40, de fibroblastes diploïdes humains normaux (FS) ou de lymphocytes humains normaux (NC-37). Knutson et Poland (1980) ont étudié les effets de la 2,3,7,8-T_4CDD sur la morphologie cellulaire, le pourcentage de cellules viables et le taux de croissance cellulaire chez 23 types de cultures cellulaires. Les types cellulaires comprenaient des cultures primaires et des cellules provenant de lignées cellulaires établies ou modifiées provenant elles-mêmes de tissus ou d'espèces animales sensibles à la toxicité de la 2,3,7,8-T_4CDD *in vivo*. Les cultures cellulaires étaient exposées à la 2,3,7,8-T_4CDD pendant des périodes d'une semaine et à des concentrations de 10^{-7} mole $.L^{-1}$ ou moins, ce qui correspond environ à la DL_{50} du produit chez le rat.

En dépit de l'extraordinaire toxicité de la 2,3,7,8-T_4CDD pour la plupart des animaux elle n'a produit aucun effet observable sur la morphologie, la viabilité ou la croissance des cultures cellulaires des 23 types différents exposés à 10^{-7} mole de 2,3,7,8-T_4CDD par litre pendant 4 ou 5 jours (Knutson et Poland 1980). Il y avait toxicité pour les cellules d'hépatome de rat à la concentration plus élevée de 2.5×10^{-6} mole $.L^{-1}$. Le fait que l'on ait observé une induction de l'AHH chez certaines lignées cellulaires indique que la 2,3,7,8-T_4CDD atteignait les cellules, réagissait avec un récepteur et provoquait une réponse biochimique, mais non une réponse toxique.

Knutson et Poland (1980) ont conclu qu'il serait nécessaire d'effectuer d'autres études afin de déterminer pourquoi la 2,3,7,8-T_4CDD semblait moins toxique *in vitro* que *in vivo* et ont formulé d'autres hypothèses:

1) "les cellules cibles de la toxicité de la 2,3,7,8-T_4CDD étaient absentes des lignées cellulaires étudiées";
2) "les conditions de culture cellulaire pouvaient prévenir l'expression de la toxicité de la 2,3,7,8-T_4CDD";
3) "les cellules cibles peuvent avoir été cultivées dans un état de différenciation modifié";
4) "la toxicité de la 2,3,7,8-T_4CDD peut nécessiter une interaction cellule-cellule de deux, ou plusieurs, types de cellules différents".

5.0 EVALUATION DES CRITERES TOXICOLOGIQUES

5.1 CHOIX DE CRITERES CRITIQUES

5.1.1 INTRODUCTION

Le choix de critères critiques pour l'évaluation toxicologiques des PCDD et des composés apparentés, a été basé sur ce que nous connaissons des caractéristiques générales des effets de ces composés sur les systèmes biologiques, ainsi que sur les données disponibles relativement aux divers types de réactions toxicologiques observées chez l'homme et l'animal après exposition aux PCDD. Il faut souligner que les critères choisis ne portent que sur l'évaluation toxicologique de ces composés. C'est l'évaluation des dangers toxicologiques et celles des effets sur les animaux, les plantes et les autres composantes des écosystèmes, ainsi que la chimie des PCDD dans l'environnement en général, qui détermine les effets des PCDD et des composés apparentés sur l'écosystème total. Les critères choisis comme critiques pour l'évaluation des dangers toxicologiques des PCDD et des composés apparentés sont les suivants:

- létalité aiguë
- toxicité chronique et pouvoir carcinogène
- pouvoir tératogène et effets sur la reproduction
- pouvoir mutagène possible
- effets immunotoxiques
- mécanismes de la toxicité des PCDD

Nous donnerons, avant de présenter une évaluation en profondeur de ces critères, un bref résumé de certaines généralités et hypothèses touchant chaque critère.

Certaines des études signalées ont été effectuées à l'aide de lignées de rats et de souris différentes. Les trois points à garder à l'esprit lors de toute tentative d'extrapolation de données de toxicité à d'autres espèces animales, et surtout à l'homme, sont:

1) la sensibilité aux PCDD varie de façon subtantielle selon les espèces animales;

2) les types de réactions toxiques aux PCDD varient aussi selon l'espèce; et

3) la grande majorité des données ne s'appliquent qu'à la 2,3,7,8-T_4CDD.

Ces points revêtent une importance particulière lorsque l'on tente d'extrapoler des données à de plus faibles niveaux d'exposition pour l'évaluation de risques ou à d'autres congénères de PCDD. Ainsi, les humains exposés aux PCDD, par exemple à la 2,3,7,8-T_4CDD, présentent une chloracné et, parfois, une porphyrie cutanée de l'adulte. Les autres primates présentent une chloracné après exposition au 2,3,7,8-T_4CDD, mais leurs lésions du foie sont très peu importantes. Les rongeurs généralement utilisés pour l'évaluation de la toxicité chronique (rats et souris) présentent surtout des lésions du foie,et seules certaines lignées de rongeurs, par exemple les souris sans poil, présentent des lésions cutanées. La plupart des rongeurs exposés à divers PCDD présentent de l'hyperplasie hépatocellulaire, de la cholangiofibrose et des carcinomes hépatocellulaires. L'extrapolation des données sur la toxicité et le pouvoir carcinogène des PCDD des rongeurs à l'homme doit être faite en tenant compte de ces différentes entre espèces. Le lecteur peut consulter Altman et Katz (1979) pour de plus amples informations sur les caractéristiques des diverses lignées d'animaux.

5.1.2 LETALITE AIGUE

La létalité aiguë d'un produit souligne l'un des extrêmes de sa toxicité. Au contraire de la majorité des produits chimiques où ce critère est généralement celui qui attire le premier l'attention, la létalité aiguë des PCDD peut encore être mise en question. Il est intéressant de noter que la létalité aiguë retardée des PCDD souligne le fait que les essais effectués en temps constants s'avèrent inadéquats. La létalité aiguë, aux fins du présent document, est celle où la mort se produit en un intervalle beaucoup plus court que celui prévu pour la mort par causes naturelles et où la mort est directement attribuable à une dose unique (aiguë) ou à une série de doses cumulatives administrées en une courte période. Cela contraste avec les études d'effets chroniques où le moment de la mort peut s'approcher de celui qu'on ne peut isoler de façon statistique de la fin naturelle prévisible de la vie.

5.1.3 TOXICITE CHRONIQUE ET POUVOIR CARCINOGENE

Les effets de l'exposition chronique aux PCDD et produits apparentées seront présentés selon deux grandes catégories: les études de toxicité chronique chez l'animal et les effets d'une exposition chronique chez l'homme.

Le terme "chronique" doit être défini car il suppose, pour certains toxicologues, une exposition à une substance pendant toute la durée de la vie du sujet tandis que, pour d'autres, il ne suppose qu'une exposition à long terme. Plusieurs études chez l'animal ont duré de 18 mois (souris) à deux ans (rats) et on les considère comme

des études ayant porté sur toute la durée de la vie chez ces espèces; tandis que d'autres études, comme celles sur des primates, ne se sont pas traduites par une exposition durant toute la vie et doivent donc être considérées seulement comme des études à long terme. Le terme exposition chronique aux PCDD sera donc, pour le moment, considéré comme signifiant seulement une exposition à long terme. On tentera toujours d'indiquer clairement la durée d'exposition utilisée pour les études dont on traitera.

5.1.4 EFFETS TERATOGENES ET TOUCHANT LA REPRODUCTION

L'expression "effets sur la reproduction" est utilisée de façon large pour indiquer des modifications touchant le potentiel reproductif, y compris la tératogenèse. Le terme tératogène est ambigu; il signifie, au sens strict, la production de rejetons viables mais difformes c'est-à-dire présentant des anomalies congénitales visibles. On l'utilise cependant, au sens large, pour décrire tout effet toxique pour l'embryon ou le foetus (toxicité pour l'embryon ou le foetus). Dans ce dernier sens, le terme toxique a été utilisé pour décrire la létalité, c'est-à-dire la non viabilité, mais il peut aussi servir, dans un sens plus large, à décrire tout effet d'empoisonnement, comme la formation de tumeurs. Le terme tératogène est utilisé ici dans son sens le plus large englobant tout effet toxique sur l'embryon ou le foetus, y compris la résorption qui se produit après la nidation.

5.1.5 POTENTIEL MUTAGENE

Le potentiel mutagène est défini ici comme le pouvoir d'un toxique à provoquer des modifications de la structure génétique, somatiques ou germinales, de telle sorte qu'il y ait danger possible pour l'individu ou l'espèce. Les modifications somatiques ne peuvent jamais être complètement dissociées de la tumorigenèse (carcinogénicité) et il en est de même pour les effets mutagènes sur le germen qui ne peuvent être totalement dissociés de la tératogenèse ou des effets sur la production. Le potentiel mutagène est cependant généralement abordé selon deux approches: la sensibilité de bactéries (par ex. le test d'Ames) ou les aberrations chromosomiques.

5.1.6 IMMUNOTOXICITE

Le système immunitaire représente, chez l'homme et l'animal, le principal moyen de défense contre les infections par divers agents biologiques comme les bactéries et les virus. Des altérations du système immunitaire peuvent apparaître lors du développement de divers types de cancers et plusieurs chercheurs ont montré que les hydrocarbures polyaromatiques pouvaient généralement agir comme immunosuppresseurs. L'importance générale de ce genre d'effets nécessite cependant

d'être clarifiée. L'immunotoxicologie des PCDD a donc été ajoutée à la liste des critères critiques de l'évaluation toxicologique générale.

5.1.7 MECANISME DE TOXICITE

Le manque de connaissances relatives aux mécanismes d'action toxique d'un grand nombre de substances nécessite de faire appel à une approche quelque peu empirique pour leur évaluation toxicologique, que cette évaluation soit ou non reliée aux effets sur l'homme ou l'environnement en général. Il existe des raisonnements, longs et surtout anecdotiques, appuyant l'hypothèse qu'une meilleure compréhension des mécanismes fondamentaux d'un processus se traduisent par des moyens supérieurs ou plus sûrs de régler ou d'utiliser ce processus. La prise en considération détaillée de ces approches en rapport avec les PCDD dépasse le cadre du présent document. Le Groupe d'experts est cependant d'avis que seule une compréhension plus détaillée des mécanismes d'action toxique des PCDD pourra permettre d'effectuer une évaluation réaliste des dangers qu'ils peuvent présenter.

Il peut exister 75 congénères de PCDD. Il n'est donc pas pratique, et probablement impossible, d'évaluer les risques que présentent même un petit nombre de congénères à l'aide des méthodes d'essai classiques. Nous espérons que la connaissance des mécanismes d'action toxique de ces composés nous permettra de découvrir certains points communs au niveau de leurs modes d'action. Cela pourrait se traduire par l'élaboration de tests plus rapides, plus précis et plus sûrs permettant d'identifier les congénères les plus dangereux et, par la suite, l'essai de ces derniers.

C'est pour ces raisons que les mécanismes d'action toxique des PCDD ont été choisis comme l'un des critères critiques de l'évaluation des dangers de ces composés.

5.2 LETALITE AIGUE

De tous les PCDD étudiés, c'est la 2,3,7,8-T_4CDD qui s'est avérée la plus toxique. L'évaluation de la toxicité aiguë de la 2,3,7,8-T_4CDD et de ses composés apparentés ne peut être faite de façon classique avec la DL_{50}. L'action toxique de ces produits chimiques est très lente. La période séparant l'administration d'une seule dose orale et la mort peut varier de une à plusieurs semaines (Greig 1979). Cette période de latence semble peu modifiée par l'importance de la dose de 2,3,7,8-T_4CDD.

La DL_{50} de la 2,3,7,8-T_4CDD varie de 0.6 µg.kg-pc^{-1} chez le cobaye mâle à environ 3 mg.kg-pc^{-1} chez le hamster (Schwetz et coll. 1973; Greig 1979; Olson et coll. 1980b). L'extrême sensibilité du cobaye mâle (0.6 µg.kg-pc^{-1}) est remarquable, celle de la femelle étant quelque peu moindre (DL_{50}: 2.1 µg.kg-pc^{-1}; Schwetz et coll. 1973). La DL_{50} chez les lapins des deux sexes serait d'environ 115 µg.kg-pc^{-1} (Schwetz et coll. 1973) mais la gamme signalée pour les lapins est large allant de 10 à 800 µg.kg-pc^{-1} (Greig 1979). Les singes et les poulets présentent des DL_{50} d'environ 50 µg.kg-pc^{-1} alors que des DL_{50} moyennes de 100 µg.kg-pc^{-1} ont été signalées chez le rat et le chien. Les données relatives aux poissons indiquent une DL_{50} se situant bien dans la gamme de celle des mammifères et des oiseaux (voir section 4.5). On a signalé une DL_{50} variant entre 100 et 140 µg.kg-pc^{-1} pour la 2,3,7,8-T_4CDD chez la souris (Greig 1979), mais des différences marquées ont été notées entre les lignées. Ainsi, des lignées de souris, comme la C57lB/6J, sont environ dix fois plus sensibles à la 2,3,7,8-T_4CDD que la lignée DBA/2J (Poland et Glover 1980). Les raisons des variations de sensibilité selon les lignées sont extrêmement importantes pour l'évaluation des dangers que représente l'exposition à la 2,3,7,8-T_4CDD pour la santé et seront traitées de façon plus détaillée à la section 5.7.

L'insensibilité relative du hamster aux effets toxiques de la 2,3,7,8-T_4CDD a soulevé des questions quant aux mécanismes d'action. Olson et coll. (1980b) ont signalé que DL_{50} de 50 jours pour une seule dose intrapéritonéale de 2,3,7,8-T4CDD de plus de 3000 µg.kg-pc^{-1} chez le hamster[α]. La DL_{50} de 50 jours pour une seule administration orale de 2,3,7,8-T_4CDD était de 1157 µg.kg-pc^{-1}. Ces auteurs ont émis l'hypothèse que la plus grande sensibilité du hamster à ce produit, lorsqu'il est administré par voie orale, s'expliquait par l'apparition d'iléite et de péritonite. Mais, comme nous l'avons déjà dit (section 4.2.4), la demi-vie par élimination de tout l'organisme de la 2,3,7,8-T_4CDD chez le hamster est de 10 à 15 jours comparativement à environ 30 jours chez les autres espèces étudiées, ce qui indique une élimination plus rapide de la substance (Olson et coll. 1980a). De plus, la quantité de ^{14}C notée dans l'urine du hamster est d'environ le double de celle notée chez le rat, la souris ou le cobaye, ce qui indique un taux plus élevé du métabolisme de la 2,3,7,8-T_4CDD. Ces facteurs peuvent expliquer que la tolérance du hamster à la 2,3,7,8-T_4CDD soit de 100 à 1000 fois supérieure à celle du rat ou du cobaye. Nous ne savons cependant pas où se situe l'homme par rapport à ces modes d'élimination.

[α] Henke et coll. (1981) ont signalé qu'une dose de 5051 µg de 2,3,7,8-T_4CDD par kg représentait une valeur plus adéquate pour la DL_{50} de 55 jours chez des hamsters mâles de la lignée Syrian. La dose était administrée par gavage dans un mélange acétone et huile de maïs (1/9).

Les données limitées dont nous disposons sur la toxicité aiguë des congénères D_2CDD et O_8CDD indiquent que ces produits sont beaucoup moins toxiques que la 2,3,7,8-T_4CDD. Des doses de D_2CDD et de O_8CDD atteignant jusqu'à 1 g.kg-pc^{-1} administrées à des rats n'ont pas été mortelles et des doses encore supérieures n'ont pas eu d'effets observables chez des souris (Schwetz et coll. 1973). Des doses de 100 mg.kg-pc^{-1} de l'homologue H_6CDD ont cependant été mortelles pour des rats. Les rats traités à la H_6CDD ont présenté des pertes de poids tandis que l'on ne notait pas d'effet chez ceux traités à la D_2CDD ou à la O_8CDD.

Le NCI (1980c) a évalué la toxicité aiguë d'un mélange de 1,2,3,6,7,8-H_6CDD et de 67% de 1,2,3,7,8,9-H_6CDD (98% de H_6CDD) dans le cadre d'une étude de détermination de gammes pour l'évaluation des effets carcinogènes possibles de la H_6CDD chez le rat et la souris. La DL_{50} de la H_6CDD était alors de 1.8 mg.kg-pc^{-1} chez les rats mâles, de 0.8 mg.kg-pc^{-1} pour les rats femelles, de 0.75 mg.kg-pc^{-1} pour les souris mâles et de 0.5 mg.kg-pc^{-1} pour les souris femelles. Ces DL_{50} signalées par le NCI (1980c) sont près de deux ordres de grandeur inférieures à celles signalées par Schwetz et coll. (1973). Les raisons de ces différences ne sont pas claires, mais peuvent être liées à des variations de la pureté ou de la composition isomérique de la H_6CDD utilisée lors des diverses études.

McConnell et coll. (1978a) ont effectué une série d'expériences conçues de façon à comparer la toxicité de divers congénère de PCDD chez deux espèces: la souris (C57Bl/6fhJ67) et le cobaye (Hartley mâles). On a trouvé que plusieurs PCDD avaient des effets toxiques semblables, la seule différence étant la quantité du congénère nécessaire pour produire l'effet. L'effet toxique le plus important était celui de la 2,3,7,8-T_4CDD. Tout congénère produit par l'élimination d'un chlore de l'une des quatre positions présentait une diminution marquée de toxicité. L'addition d'atomes de chlore en position *ortho* se traduisait par une réduction modérée de la toxicité.

Il est nécessaire de s'assurer que les toxicités relatives des divers congénères de PCDD soient considérées dans l'optique utilisée pour les autres substances toxiques (voir Esposito et coll. 1980). Le ré-arrangement des atomes de chlore sur le noyau dibenzo-p-dioxine réduit la toxicité du composé, mais les substances obtenues demeurent relativement toxiques. Ainsi, Casarett et Doull (1975; p. 24) ont compilé des données afin de classer les toxiques en catégories fonctions des toxicités relatives (Tableau 5-1). Si l'on se base sur cette classification, la 2,3,7,8-T_4CDD peut être classée "6" (super toxique) même si l'on suppose l'homme comparable au hamster (DL_{50} d'environ 3 mg.kg-pc^{-1}). Si la comparaison portait sur le cobaye, chez qui la DL_{50} est de 1000 fois inférieure, il faudrait alors concevoir une nouvelle catégorie. La toxicité de la H_6CDD se situerait quelque peu plus bas entre les catégories "super toxique" et "extrêmement toxique", selon les données utilisées.

Tableau 5-1. Classification des toxiques en catégorie de toxicités relatives (d'après Casarett et Doull 1975).

Toxicité relative	Catégorie	Dose létale aiguë probable chez l'homme (pour une personne de 70 kg)
6	supertoxique	moins de 5 $mg.kg\text{-}pc^{-1}$
5	extrêmement toxique	5 - 50 $mg.kg\text{-}pc^{-1}$
4	très toxique	50 - 500 $mg.kg\text{-}pc^{-1}$
3	modérément toxique	0.5 - 15 $g.kg\text{-}pc^{-1}$
2	légèrement toxique	5 - 15 $g.kg\text{-}pc^{-1}$
1	pratiquement non toxique	plus de 15 $g.kg\text{-}pc^{-1}$

5.3 TOXICITE CHRONIQUE ET POUVOIR CARCINOGENE

5.3.1 ETUDES CHRONIQUES CHEZ DES RONGEURS DE LABORATOIRE

5.3.1.1 PCDD administrée comme contaminant d'autres produits chimiques

Divers composés halogénés provoquent une hépatomégalie (par hypertrophie et hyperplasie des hépatocytes) lorsqu'ils sont administrés à des rongeurs de laboratoire. On note aussi une activité mitotique induite, une plus grande accumulation de lipides, un accroissement du réticulum endoplasmique lisse et des modifications, seulement chez les femelles, de la morphologie des mitochondries et une porphyrie hépatique (Kimbrough 1979). Des rats dont la nourriture contenait des PCB (Kimbrough et coll. 1972) et du P_5CP de qualité technique (Kimbrough et Linder 1978) ont présenté de la cholangiofibrose. Les PCB sont contaminés par des PCDF et le P_5CP est contaminé par des PCDD et des PCDF. La cholangiofibrose n'a pas été observée chez les rats ayant reçu du P_5CP purifié (Kimbrough et Linder 1978). La cholangiofibrose, que certains considèrent comme une première lésion du foie pouvant évoluer en carcinome hépatocellulaire, peut donc être liée aux PCDD ou aux PCDF plutôt qu'aux PCB ou au P_5PC en tant que tels. Un essai biologique du pouvoir carcinogène du 2,4,5-TE[α] contaminé par de la 2,3,7,8-T_4CDD n'a cependant pas permis de démontrer un accroissement de carcinomes du foie lié à la contamination par 2,3,7,8-T_4CDD. Toth et coll. (1978) ont administré à des souris Swiss des doses de 0.7,7 et 70 mg de 2,4,5-TE contaminé par 7×10^{-4} ou 7×10^{-6} $mg.kg^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD. Les souris ayant reçu la dose de 70 $mg.kg\text{-}pc^{-1}$ de 2,4,5-TE ont présenté deux fois plus de carcinomes hépatiques. Aucune différence appréciable n'a été notée entre les groupes recevant du 2,4,5-TE contaminé par de la 2,3,7,8-T_4CDD et ceux ne recevant que du 2,4,5-TE purifié. La question du pouvoir tumorigène des PCDD et de leurs composés apparentés ne peut donc être résolue en se basant sur des études où les PCDD sont administrés comme contaminants d'autres substances d'essai.

5.3.1.2 Administration exclusive de PCDD

A. 2,7-D_2CDD

La 2,7-D_2CDD a fait l'objet d'études portant sur son pouvoir carcinogène (NCI 1979), mais les résultats obtenus n'ont pas été considérés comme concluants. Des groupes de 35 rats Osborne-Mendel de

---

[α] 2,4,5-Trichlorophénoxyéthanol.

chaque sexe ont eu, pendant 110 semaines, une alimentation contenant 5000 et 10000 mg du produit par kg de nourriture, soit l'équivalent de 375 et 750 mg.kg-pc^{-1}.d^{-1} (rat de 200 g et 15 g de nourriture par jour). L'incidence des tumeurs n'a pas été supérieure à celle observée chez les témoins.

On a donné à des groupes de 50 souris B6C3F1 de chaque sexe le même régime contenant 5000 et 10,000 mg de 2,7-D_2CDD par kg de nourriture, soit l'équivalent d'une dose de 1250 ou 2500 mg.kg-pc^{-1}.d^{-1} (souris de 20 g et 5 g de nourriture par jour). On a noté une augmentation marginale de l'incidence des combinaisons leucémies et lymphomes, hémangiosarcomes et hémangiomes, et carcinomes hépatocellulaires et adénomes chez les souris mâles. L'incidence, dans le temps, de cette dernière lésion chez les mâles témoins a cependant empêché de déterminer une relation nette entre la lésion et la 2,7-D_2CDD.

B. 2,3,7,8-T_4CDD

Cinq importantes études chroniques portant sur la 2,3,7,8-T_4CDD dans la nourriture ont été effectuées chez les rongeurs. Van Miller et coll. (1977) ont effectué une étude de 78 semaines (18 mois) chez des rats mâles Sprague-Dawley. Dix groupes de dix rats recevaient des doses alimentaires de 2,3,7,8-T_4CDD variant de 0 à 1000 µg.kg^{-1}. Les rats dont les doses avaient été de 50 µg.kg^{-1} et plus ont présenté une réduction de la consommation alimentaire et du gain de poids et sont morts en moins de quatre semaines de traitement. Malheureusement, le seul autre paramètre évalué par Van Miller et coll. (1977) était le pouvoir tumorigène. Les tumeurs notées dans les groupes restants (jusqu'à 1 ng de 2,3,7,8-T_4CDD par kg) sont présentées sour forme résumée au Tableau 5-2. On y voit une forte indication de réaction tumorigène significative liée au traitement par la 2,3,7,8-T_4CDD, surtout chez le groupe ayant reçu la dose de 5000 ng.kg^{-1}. Diverses raisons rendent cependant difficile l'interprétation de l'importance des tumeurs observées aux teneurs alimentaires de 2,3,7,8-T_4CDD inférieures à 50 ng.kg^{-1}.

Tout d'abord, aucune tumeur comme n'a été observée en deçà de la teneur alimentaire de 2,3,7,8-T_4CDD de 500 ng.kg^{-1}. Cela n'élimine pas la possibilité d'une relation entre le traitement et l'incidence de ces tumeurs mais porte à penser que la 2,3,7,8-T_4CDD n'agit pas de façon semblable aux carcinogènes connus à action directe que l'on associe généralement à certains types de tumeurs. Les données disponibles ne permettent pas d'éliminer la possibilité que la 2,3,7,8-T_4CDD agisse de façon indirecte.

Tableau 5-2. Résumé des néoplasies observées chez des rats Sprague-Dawley ayant reçu pendant 78 semaines une alimentation contenant des teneurs subaiguës de 2,3,7,8-T_4CDD. (d'après Van Miller et coll. 1977).

Teneur en TCDD ng.kg^{-1}	Nb. d'animaux présentant des néoplasmes[α]	Nb. de néoplasmes	Diagnostic
0	0	0	--
1	0	0	--
5	5	6	1 carcinome du conduit auditif 1 leucémie lymphocytaire 1 adénocarcinome (rein) 1 histiocytome malin (pérotoine)[β] 1 angiosarcome (peau) 1 adénome des cellules interstielle du testicule
50	3	3	1 fibrosarcome (muscle) 1 épithélioma spinocellulaire (peau) 1 astrocytome (cerveau)
500	4	4	1 fibrosarcome (muscle) 1 carcinome (peau) 1 adénocarcinome (foie) 1 séminome sclérosant (testicule)
1000	4	5	1 cholangiocarcinome (foie) 1 angiosarcome (peau) 1 glioblastome (cerveau) 2 histocytomes malins (péritoine)[β]
5000	7	10	4 épithélioma spinocellulaires (poumon) 4 nodules néoplasiques (foie) 2 cholangiocarcinomes (foie)

[α] 10 animaux par groupe.

[β] Présence de métastases.

Deuxièmement, le nombre d'animaux par groupe était restreint (10 rats par groupe) de sorte que l'interprétation de la présence d'un petit nombre de tumeurs est limitée même si le nombre total de tumeurs est statistiquement significatif à la teneur alimentaire de 5 $ng.kg^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD.

Troisièmement, aucune tumeur n'a été observée chez le groupe témoin et le groupe où la teneur alimentaire était de 1 $ng-kg^{-1}$. Ce phénomène fortuit, ou malheureux, semble être lié aux petits nombres d'animaux de chaque groupe. On s'attend généralement à ce qu'un petit groupe d'animaux témoins présentent certains types de tumeurs pendant une période de 18 mois. Une incidence de zéro est cependant possible étant donné le petit nombre d'animaux par groupe. La présence de certaines tumeurs dans le groupe témoin aurait pu amener l'auteur à interpréter différemment les résultats obtenus.

Kociba et coll. (1978) ont présenté les résultats d'une étude de toxicité chronique de deux ans où des groupes de rats Sprague-Dawley, de la sous-lignée Spartan, comprenant 50 mâles et 50 femelles avaient reçu une alimentation contenant 22, 208 ou 2193 $ng.kg^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD soit l'équivalent de doses de 0.001, 0.01 ou 0.1 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$. Le groupe témoin (0 $\mu g.kg^{-1}.d^{-1}$) comprenait 85 mâles et 85 femelles. Un bon nombre d'effets toxiques ont été notés à la dose de 2193 ng (0.1 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$). On a noté une augmentation de la mortalité, une diminution du gain de poids, une réduction des paramètres hématologiques, de plus grandes teneurs urinaires en porphyrines et acide α-aminolévulinique, une plus grande activité des enzymes sériques alcaline phosphatase, α-glutamyle transférase et acide glutamique-pyruvique transaminase ainsi que des modifications morphologiques touchant les tissus lymphoïdes hépatiques, respiratoires et vasculaires.

Les effets toxiques observés à la dose de 208 $ng.kg^{-1}$ (0.01 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$) comprenaient une toxicité et une hyperplasie alvéolaire focale au niveau du foie et, seulement chez les femelles, des teneurs accrues en phorphyrines urinaires. On a noté après 24 mois, des teneurs de 2,3,7,8-T_4CDD de 5100 et de 1700 $ng.kg^{-1}$ dans le foie et les tissus adipeux. Aucun effet toxique appréciable n'a été noté chez les animaux exposés à la dose de 22 $ng.kg^{-1}$ (0.001 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$) pendant 24 mois. On a noté, de façon occasionnelle chez les femelles, la présence d'hépatocytes dilatés contenant un nombre accrû de vésicules lipidiques. Les teneurs de 2,3,7,8-T_4CDD après 24 mois étaient de 540 $ng.kg^{-1}$ dans le foie et les tissus adipeux. Les quantités totales de 2,3,7,8-T_4CDD ingérée par les rats ayant survécu 24 mois seraient respectivement de 0.73, 7.3 et 73 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ chez chacun des trois groupes. Un résumé de l'incidence des tumeurs observées par Kociba et coll. (1978) qui différait de façon significative entre les rats témoins et traités est présenté au Tableau 5-3. Ces données permettent de tirer les conclusions suivantes. Premièrement, on a noté des différences d'incidence de tumeurs assez marquées en fonction du sexe. Seules les rates ont

Tableau 5-3. Nombres totaux et individuels de tumeurs de rats mâles et femelles présentant une incidence significativement différente par rapport aux rats témoins non traités (d'après Kociba et coll. 1978).

Tumeurs ou lésions ressemblant à une tumeur	Dose ($\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ de T_4CDD)							
Lésion	0[α]		0.001[β]		0.01[β]		0.1[β]	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Nodules hyperplasiques hépatocellulaires	6	8	0	3	3	18[γ]	2	23[γ]
Carcinome hépatocellulaire	2	1	0	0	0	2	1	11[γ]
Epithélioma spinocellulaire stratifié de la voûte palatine et des cornets	0	0	0	0	0	1	7[γ]	4[γ]
Epithélioma spinocellulaire kératinisant du poumon	0	0	0	0	0	0	1	7[γ]
Tumeur bénigne de l'utérus	-	28	-	12	-	11	-	7[δ]
Néoplasme bénin de la glande mammaire	-	73	-	35	-	36	-	24[δ]
Carcinome mammaire	-	8	-	4	-	4	0	0[δ]
Adénome de l'hypophyse	26	43	6	18	11	13	13	12[δ]
Carcinomes sous-cutanés[ε]	10	1	1[δ]	1	5	0	6	0
Adénome acinaire du pancréas	14	0	7	1	5	0	2[δ]	1
Adénome du cortex surrénal	0	9	0	6	2	2	5[γ]	5
Phéochromacytome des surrénales	28	7	6	3	10	1	4[δ]	2

[α] Total de 85 animaux par groupe.

[β] Total de 50 animaux par groupe.

[γ] Valeur statistiquement plus grande que celle des données témoins après analyse par le test de probabilité exacte de Fisher, $p > 0.05$.

[δ] Valeur statistiquement inférieure à celle des données témoins après analyse par le test de probabilité exacte de Fisher, $p > 0.05$.

[ε] Comprend les fibroadénomes sous-cutanés, les fibromes et les lipomes.

présenté une augmentation significative des tumeurs ou des lésions semblables à des tumeurs au niveau du foie; les nodules hyperplasiques hépatocellulaires et les carcinomes hépatocellulaires présentaient tous deux une incidence significativement plus importante à la dose de 2,3,7,8-T_4CDD de 0.1 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ (2193 $ng.kg^{-1}$ dans la nourriture). Il y avait aussi un plus grand nombre de nodules au foie chez les femelles à la dose de 0.01 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ (208 $ng.kg^{-1}$ de nourriture). De façon similaire, les femelles présentaient un plus grand nombre d'épithéliomas spinocellulaires kératinisants au niveau du poumon. Par ailleurs, les mâles présentaient une augmentation significative du nombre d'adénomes du cortex adrénalien de 0.1 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ (2193 $ng.kg^{-1}$ dans la nourriture).

Deuxièmement, le nombre de certaines tumeurs a été réduit de façon significative par le traitement à la 2,3,7,8-T_4CDD. On a noté, chez les rats traitées à la 2,3,7,8-T_4CDD, que l'incidence des tumeurs liées aux fonctions reproductives, souvent considérées comme normales chez cette lignée de rats, avait été réduite de façon significative par le traitement. L'incidence des tumeurs bénignes de l'utérus (dont l'hyperplasie de l'endomètre, la formation de kystes ou la formation de polypes adénomateux), des tumeurs sous-cutanées bénignes et malignes de la glande mammaire et des adénomes de l'hypophyse était significativement plus faible à la dose de 2,3,7,8-T_4CDD de 0.1 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ (2193 $ng.kg^{-1}$ dans la nourriture), comparativement aux femelles témoins. On a observé chez les mâles ayant reçu la même dose que l'incidence des adénomes acinaires du pancréas et des phéochromocytomes des surrénales était significativement inférieure à celle des mâles témoins.

L'augmentation significative du nombre de carcinomes du foie et de nodules hyperplasiques hépatocellulaires, que certains pathologistes considèrent comme des lésions pré-carcinogènes, noté exclusivement chez les rates, présente un intérêt particulier. L'apparition de porphyrie hépatique après traitement par des composés organiques halogénés se limite aussi aux rongeurs femelles. Des études portant sur l'existence d'une relation possible entre la porphyrie hépatique et le carcinome du foie pourraient fournir des informations touchant à la toxicité de la 2,3,7,8-T_4CDD et composés apparentés. S'il existait une relation causale entre la porphyrie hépatique et le développement du carcinome hépatique, la porphyrie hépatique pourrait alors servir d'indicateur précoce, plus sensible, de risque par 2,3,7,8-T_4CDD.

Kociba et coll. (1978) ont démontré que la 2,3,7,8-T_4CDD avait des effets toxiques (pathologie hépatique et teneurs élevées de porphyrines urinaires) à des doses aussi faibles que 0.01 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$. On a, de plus, noté une augmentation significative du nombre de lésions prénéoplasiques à cette dose, mais non aux doses plus faibles.

Toth et coll. (1979) ont effectué des études visant à évaluer le pouvoir carcinogène de la 2,3,7,8-T_4CDD chez des souris Swiss/H/Riop. On a administré par gavage à des souris mâles, en trois groupes de 45 individus, des doses hebdomadaires de 2,3,7,8-T_4CDD de 7.0, 0.7 ou 0.007 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$(équivalents à 1.0, 0.1 ou 0.001 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$) pendant une année. Les souris ont été étudiées tout au long de leur vie. Les souris (45) du groupe témoin recevaient, chaque semaine, le véhicule (huile de tournesol) de la 2,3,7,8-T_4CDD. L'incidence des tumeurs du foie présentait une augmentation significative chez le groupe ayant reçu la dose de 0.1 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ (incidence de 48%) comparativement au groupe témoin (incidence de 18%). L'incidence chez le groupe recevant la dose de 1.0 µg était supérieure de 30% mais ne différait pas de façon significative de celle du groupe témoin. Les résultats de l'étude portent à penser que la 2,3,7,8-T_4CDD est carcinogène pour la souris, même si les animaux n'ont pas été exposés à la substance pendant toute la durée de leur vie.

Le NCI a, dans le cadre de son programme d'essais sur la carcinogenèse, effectué des études portant sur des rats et des souris dans le but d'évaluer le pouvoir carcinogène de la 2,3,7,8-T_4CDD (NCI 1980a,b)[α]. On a administré par gavage, deux fois par semaine, à des groupes de rats Osborne-Mendel (50 mâles et 50 femelles par groupe) de la 2,3,7,8-T_4CDD à raison de 0.01, 0.05 et 0.5 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ (environ 0.0015, 0.0071 et 0.071 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$). Tous les rats survivants ont été sacrifiés et autopsiés après 105 à 107 semaines de traitement.

On a noté, au cours de cette étude (NCI 1981a), une augmentation des adénomes des cellules folliculaires (thyroïdes) liée à la dose chez les rats mâles de même qu'une plus grande incidence de fibromes tissulaires à la dose la plus élevée de 0.071 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$. On a aussi noté, chez les femelles à cette dose, une plus grande incidence de carcinomes hépatocellulaires et de nodules néoplasiques ainsi que de fibromes sous-cutanés et d'adénomes du cortex surrénalien. Les résultats de cette étude confirment essentiellement, chez des rats Osborne-Mendel, les résultats obtenus par Kociba et coll. (1978) avec des rats Sprague-Dawley. Kociba et coll. (1978) ont cependant noté une réponse tumorigène significative à une dose légèrement inférieure (0.01 plutôt que 0.07 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ de T_4CDD).

[α] Ces rapports (NCI 1980a,b) ne sont pas encore disponibles et n'ont pas fait l'objet d'une évaluation complète. Les résultats signalés sont tirés d'une étude de l'EPA portant sur une document préliminaire antérieur ainsi que d'une communication de Huff et coll. (1980).

Le NCI (1980a) a aussi étudié le potentiel carcinogène de la 2,3,7,8-T_4CDD chez des souris B6C3F1. Des groupes de 50 souris mâles ont reçu par gavage, deux fois par semaine pendant 104 semaines, des doses de 2,3,7,8-T_4CDD de 0.01, 0.05 ou 0.5 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ par semaine soit environ 0.0014, 0.0071 et 0.071 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$. Des groupes de 50 souris femelles ont reçu des doses de 2,3,7,8-T_4CDD de 0.04, ou 0.2 ou 2.0 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ par semaine soit environ 0.006, 0.029 ou 0.29 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$. Cinquante souris mâles et cinquante souris femelles ont servi de groupes témoins.

Une augmentation statistiquement significative du nombre de carcinomes hépatocellulaires et de nodules néoplasiques hépatocellulaires a été notée à la dose de 0.071 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$. Les souris femelles du groupe recevant la dose de 0.29 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ ont présenté une plus grande incidence de fibrosarcomes, de lymphomes histiocytiques, d'adénomes de cellules folliculaires et d'adénomes du cortex surrénalien. Des fibrosarcomes du système intertégumentaires ont été trouvés chez des souris femelles Swiss-Webster traités à la 2,3,7,8-T_4CDD par voie dermique, mais aucun effect n'a été observé chez les mâles (NCI 1980b).

Cockerham et coll. (1980) ont étudié les effets de la 2,3,7,8-T_4CDD chez deux groupes de souris *Peromyscus polionotus*, une souris de la Floride. Un groupe a été exposé à la 2,3,7,8-T_4CDD lors de pulvérisations de 2,4,5-T et de 2,4,-D effectuées, sur une période de dix ans, à un emplacement d'essai de l'armée de l'air des Etats-Unis. Les teneurs du sol en 2,3,7,8-T_4CDD variaient de 10 à 710 $ng.kg^{-1}$ dans la zone de pulvérisation. Le second groupe a subi une exposition en laboratoire par saupoudrage quotidien des souris pendant une période de deux jours. La 2,3,7,8-T_4CDD utilisée était en suspension dans un gel d'alumine à raison de 2.5 $ng.kg^{-1}$. Les souris ayant subi une exposition sur le terrain présentaient un rapport des masses foie/organisme significativement plus élevé mais aucune histopathologie appréciable au niveau du foie, dont les teneurs moyennes en 2,3,7,8-T_4CDD étaient de 960 $ng.kg^{-1}$ chez les femelles et de 1300 $ng.kg^{-1}$ chez les mâles. Ces valeurs sont comparables à celles notées dans le foie de rats qui étaient de 540 $ng.kg^{-1}$ après exposition de 24 mois à 0.001 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$, une teneur pour laquelle on ne note pas d'effet toxique appréciable (Kociba et coll. 1978). Les souris ayant subi l'exposition en laboratoire n'ont pas présenté d'effet appréciable lié à la 2,3,7,8-T_4CDD et la teneur moyenne de cette substance dans le foie était de 125 $ng.kg^{-1}$. Les auteurs ont tiré la conclusion d'une absence d'effet pathologique décelable sur le foie résultant de la 2,3,7,8-T_4CDD étant donné la faible importance de l'exposition.

Ces études (Van Miller et coll. 1977; Kociba et coll. 1978; Toth et coll. 1979; NCI 1980a,b) montrent que les rats et les souris exposés à la 2,3,7,8-T_4CDD présentent une plus grande incidence de cancers, surtout au niveau du foie. Les données de Van Miller et coll. (1977) qui font état d'une incidence significative de tumeurs à un niveau d'ingestion inférieur à 0.01 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ diffèrent de l'ensemble des données, la plus faible dose avec effet signalée par Kociba et coll. (1978) étant de 208 ng de 2,3,7,8-T_4CDD par kg de nourriture (environ 0.01 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$).

C. Mélange de H_6CDD

Le pouvoir carcinogène possible de H_6CDD a été étudié chez des rats et des souris. Des essais biologiques sur des rats et des souris ont été effectués à l'aide d'un mélange de 1,2,3,6,7,8- et de 1,2,3,7,8,9-H_6CDD (respectivement 31% et 67% de la H_6CDD totale. L'administration a été faite par gavage (NCI 1980c) ou par application dermique (NCI 1980d). Les études par gavage ont porté sur des groupes de 50 mâles et de 50 femelles de rats Osborne-Mendel et des groupes semblables de souris B6C3F1 auxquels on a administré deux fois par semaine pendant 104 semaines une dose, de H_6CDD de 1.25, 2,5 ou 5 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ par semaine (soit 0.18, 0.36 ou 0.71 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$). Des groupes de 75 rats et souris de chaque sexe ont servi de témoins.

Cette étude (NCI, 1980c) a permis de noter une diminution du gain de poids reliée à la dose chez les rats mâles après 68 semaines et chez les femelles après 33 semaines. Aucun effet de ce genre n'a été observé chez les souris traitées à la H_6CDD. Aucun autre signe clinique de toxicité par H_6CDD n'a été decelé chez les rats ou les souris et il n'y avait pas d'effet sur la survie générale chez ces deux espèces.

L'examen histopathologique d'une large gamme de tissus prélevés lors de l'autopsie des animaux ayant servi à ces études a permis de démontrer une relation avec la substance pour l'incidence de lésions hyperplasiques du poumon ainsi que de lésions non-néoplasiques complexes du foie d'origine toxique appelée "hépatites de toxicité". Ces lésions au foie étaient évidentes à toutes les doses de H_6CDD et ont été décrites comme semblables à celles observées par McConnell et coll. (1978a) lors d'études subchroniques portant sur la souris et le cobaye.

L'incidence des carcinomes hépatocellulaires, des adénomes hépatocellulaires et des nodules noéplasiques hépatocellulaires était significativement plus élevée aux doses moyennes et élevées de H_6CDD chez les rats femelles, mais aucune incidence significative accrue des lésions néoplasiques n'a été décelée chez les rats mâles. On trouve aussi dans le texte du rapport du NCI (1980c) que l'incidence des carcinomes hépatocellulaires était accrue chez les souris par le traitement

par H_6CDD, mais ceci ne se reflètait pas dans les données présentées sous forme de tableaux dans le rapport.

Le pouvoir carcinogène d'un mélange de 1,2.3,6,7,8- et de 1,2,3, 7,8,9,-H_6CDD (respectivement 31% et 67% du H_6CDD total) administré par voie dermique à des souris Swiss-Webster a été étudié par le NCI (1980d). Le mélange de H_6CDD (0.005 µg) en suspension dans de l'acétone était appliqué sur le dos de 30 souris de chaque sexe, ceci trois fois par semaine pendant 16 semaines. La dose de H_6CDD appliquée a, pendant le reste de l'étude (104 semaines), été portée à 0.01 µg appliqué trois fois par semaine. Cette variation de la dose après le début de l'étude peut avoir nui à la fiabilité des résultats, mais cela est peu probable étant donné la période écoulée après cette modification. L'incidence des divers néoplasmes observés n'a pas été modifiée de façon significative par le traitement à la H_6CDD et on a conclu que cette substance n'était pas carcinogène dans les conditions utilisées pour l'essai biologique (NCI 1980d).

Il apparaît clairement, suite à l'étude par gavage signalée par le NCI (1980c), que la H_6CDD est carcinogène chez les rates et les souris mâles et femelles. La dose à effet minimum était environ équivalente à 0.36 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ chez les rates.

5.3.1.3 Mode d'action

Aucun des essais biologiques portant sur le pouvoir carcinogène dont nous avons traité jusqu'à maintenant ne permet de déterminer si les PCDD agissent comme carcinogènes directs ou primaires ou s'ils agissent indirectement en favorisant des cellules déjà induites par d'autres agents se trouvant, par exemple, dans la nourriture ou l'environnement général. Une discussion générale des étapes initiant et favorisant la carcinogenèse dépasse le cadre de cette section (voir Berry et coll. 1979). On peut dire, en résumé, que les informations disponibles portent à penser que certains agents peuvent amorcer la carcinogenèse ou "préparer" une cellule ou un groupe de cellules de façon à permettre la réaction carcinogène. De tels agents sont appelés initiateurs. L'étape de l'initiation est généralement considérée comme irréversible. On pense que les cellules sont, après initiation, sensibles à l'action d'autres agents qui favorisent le développement du cancer. Ce sont les promoteurs. L'étape de la promotion nécessite l'application répétée d'un agent promoteur et l'on pense qu'elle est réversible, du moins jusqu'à un certain point. Certains agents peuvent agir à la fois comme initiateurs et promoteurs; ce sont les carcinogènes primaires ou directs. D'autres agents peuvent agir de façon indirecte comme promoteurs du cancer. La pertinence d'une telle distinction peut s'avérer discutable dans la pratique d'une évaluation toxicologique générale des PCDD. Les informations acquises sur le mode d'action carcinogène des PCDD seraient cependant utiles comme contribution à la connaissance générale de leur toxicologie.

Pitot et coll. (1980) ont publié les résultats d'études conçues afin d'évaluer le potentiel de la 2,3,7,8-T_4CDD comme promoteur cancérigène. Ces chercheurs ont émis l'hypothèse que les carcinomes hépatocellulaires observés chez les animaux exposés à la 2,3,7,8-T_4CDD pouvaient résulter de l'action de promoteur de cette substance sur des cellules ayant déjà subi une initiation (cellules sensibilisées) par des agents présents dans la nourriture ou l'environnement. On a, pour évaluer cette hypothèse, prétraité des groupes de rats par dose unique (10 mg.kg-pc^{-1}) de diéthylnitrosamine, une substance considérée comme carcinogène primaire, mais cette dose étant reconnue comme insuffisante pour provoquer l'apparition d'un cancer. Les rats de certains groupes ont ensuite reçu une dose de 2,3,7,8-T_4CDD de 0.14 ou 1.4 µg.kg-pc^{-1}, une foie toutes les deux semaines pendant 28 semaines (ce qui équivaut environ à 0.01 ou 0.1 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1}). Tous les rats ont subi une hépatectomie partielle avant le traitement afin de favoriser la prolifération des cellules du foie.

Une augmentation significative des carcinomes du foie a été notée chez les rats prétraités à la diéthylnitrosamine avant de recevoir une dose de 2,3,7,8-T_4CDD équivalant à 0.1 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1}, mais non chez ceux n'ayant reçu que la diéthylnitrosamine ou la 2,3,7,8-T_4CDD. On a noté, chez le groupe de rats prétraités à la diéthylnitrosamine et traités par 0.01 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1} de 2,3,7,8-T_4CDD, une plus grande incidence de nodules hyperplasiques hépatiques mais non des carcinomes du foie. Pitot et coll. (1980) ont conclu que la 2,3,7,8-T_4CDD s'avérait être un puissant promoteur de la carcinogenèse dans les conditions de l'essai. Ces études n'éliminent cependant pas la possibilité que la 2,3,7,8-T_4CDD agisse aussi comme carcinogène direct dans d'autres conditions.

On a signalé d'autres études faisant appel à un système à deux étapes de la tumorigenèse cutanée chez la souris afin d'évaluer le rôle joué par la 2,3,7,8-T_4CDD aux niveaux des étapes de l'initialisation et de la promotion de la carcinogenèse. Berry et coll. (1979) ont démontré que les traitements par les PCB, les PBB ou la 2,3,7,8-T_4CDD ne favorisaient pas le développement de tumeurs cutanées chez des souris déjà traitées par le 7,12-diméthylbenz-(a)-anthracène (DMBA) comme initiateur ou le 12-o-tétradécanoyle-phorbol-13-acétate (TPA) comme promoteur. De plus, les PCB, les PBB et la 2,3,7,8-T_4CDD n'ont présenté aucune activité antitumorigène chez les souris non traitées par le DMBA. La 2,3,7,8-T_4CDD n'agit donc pas comme promoteur de la tumorigenèse de la peau chez la souris, ce qui va à l'encontre des résultats obtenus par Pitot et coll. (1980) pour la tumorigenèse hépatique chez le rat.

Certains faits indiquent que la 2,3,7,8-T_4CDD peut vraiment inhiber l'effet de certains initiateurs. L'effet initiateur du DMBA a été réduit de 93% chez des souris prétraitées à la 2,3,7,8-T_4CDD (administration de 1 µg 1, 3 ou 5 jours avant l'essai) (Berry et coll. 1979). Le prétraitement par la D_2CDD n'a que légèrement inhibé l'effet initiateur du DMBA tandis que le prétraitement par le 3,3',4,4'-tétrachloroazobenzène (un analogue structural apparenté aux PCDD) a légèrement

favorisé l'initiation par le DMBA. L'administration à des souris de 2,3,7,8-T_4CDD cinq minutes avant l'initiation de la tumorigenèse dermique par le DMBA n'a permis de noter aucun effet inhibiteur sur l'incidence des papillomes (Berry et coll. 1979). Des effets inhibiteurs comparables à ceux de la 2,3,7,8-T_4CDD sur la tumorigenèse dermique ont été observés lors de l'utilisation du 3-méthylcholanthrène, du benzo(a) pyrène et d'une époxyde de benzo(a)pyrène-diol comme agents initiateurs (DiGiovanni et coll. 1980). Les effets inhibiteurs de la 2,3,7,8-T_4CDD sur l'initiation de la tumorigenèse dermique semblent donc indépendants de l'agent d'initiation utilisé.

Les mécanismes d'action inhibitrice de la 2,3,7,8-T_4CDD et de ses composés apparentés sur la tumorigenèse dermique et, peut-être, sur la présence de néoplasmes naturels chez le rat (Kociba et coll. 1978) peuvent être reliés au pouvoir de la 2,3,7,8-T_4CDD et de ses composés apparentés à induire l'activité de l'AHH. Cohen et coll. (1979) ont démontré que le prétraitement de souris par la 2,3,7,8-T_4CDD se traduisait par un accroissement marqué de la vitesse de métabolisme du benzo(a) pyrène et du DMBA. Le prétraitement par la 2,3,7,8-T_4CDD se traduisait aussi par une diminution fortement significative de la liaison entre et DMBA et les DNA et RNA tandis que ce même prétraitement augmentait de façon marquée la liaison entre le benzo(a)pyrène et les DNA et RNA. Ces données portent à penser qu'un effet stimulateur de la 2,3,7,8-T_4CDD sur l'AHH (et peut-être sur d'autres systèmes enzymatiques) représente la mécanisme par lequel cette substance inhibe la carcinogenèse plutôt que celui faisant appel à une modification des liaisons entre l'initiateur et le DNA ou le RNA (voir la tératogenèse du P_5CP, CNRC 1981b, à la section 4.2.2).

5.3.1.4 Critique

Les données provenant des études d'exposition chronique chez des rats de laboratoire dont nous disposons sont à l'effet que l'exposition à la 2,3,7,8-T_4CDD se traduit par des signes très apparents de diminution de la consommation alimentaire et du gain de poids ainsi que par des lésions pathologiques touchant le foie, le système lymphato-hématopoïétique et divers tissus épithéliaux de l'organisme. Les néoplasmes du foie apparaissent sutout chez les femelles des rats et souris traités par la 2,3,7,8-T_4CDD.

Les données relatives au pouvoir carcinogène de la 2,3,7,8-T_4CDD montrent que cette substance est carcinogène chez le rat et la souris. La dose minimale produisant un effet trouvée lors de ces études est d'environ 0.01 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ alors que la dose sans effet observable (en conditions expérimentales) serait de 0.001 µg chez le rat. Les données disponibles ne permettent pas de déterminer si la 2,3,7,8-T_4CDD est un carcinogène primaire ou secondaire.

Il apparaît clairement, dans l'étude par gavage signalée par le NCI (1980c), que la H_6CDD est carcinogène chez la rate et chez les souris des deux sexes. La dose minimale produisant un effet déterminé lors de ces études équivaut environ à 0.36 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ chez la rate. Ces données indiquent que la H_6CDD est environ 36 fois moins puissante que la 2,3,7,8-T_4CDD si l'on se base sur l'apparition d'une réponse carcinogène chez le rat. Les mélanges de PCDD généralement présents dans les sources les plus importantes (Tableau 2-1, 2-2, 2-4 et 2-9) devant, en proportions, contenir plus de H_6CDD que de 2,3,7,8-T_4CDD, la différence d'un facteur de 36 entre le pouvoir carcinogène de la 2,3,7,8-T_4CDD et de la H_6CDD est un facteur important à prendre en considération lors de l'évaluation générale des dangers que présentent les PCDD. La 2,7-D_2CDD est très probablement non carcinogène.

5.3.2 ETUDES DE TOXICITE CHRONIQUE CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

5.3.2.1 Etudes en laboratoires

Une exposition à long terme (une année) de primates non humains à de la 2,3,7,8-T_4CDD a permis de noter un bon nombre d'effets toxiques dont plusieurs diffèrent fortement de ceux signalés chez les rats.

Des lésions de la peau, dont le d'oedème périorbitaire, une perte de poils au niveau de la face et de cils, une accentuation des follicules pileux et une exfoliation dermique, apparaissent clairement en moins de trois mois d'exposition à de la 2,3,7,8-T_4CDD administrée à raison de 500 $ng.kg^{-1}$ de nourriture (Allen et coll. 1977). La sévérité de ces altérations augmentait avec la durée d'exposition.

Des singes rhésus femelles dont la nourriture contenait 500 $ng.kg^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD ont présenté une anémie après six mois d'exposition et une pancytopénie après neuf mois. On a observé une thrombocytopénie marquée associée à des hémorragies généralisées. Cinq des huit femelles sont mortes après 7 à 12 mois d'exposition à la 2,3,7,8-T_4CDD. On n'a noté aucune variation des teneurs en azote uréique, en lipides sériques totaux, en cholestérol sérique et en protéines sériques de même que des rapports albumine/globuline. Il y a eu perte progressive de poids tout au long de la période d'exposition, mais aucune modification de la quantité de nourriture consommée.

L'autopsie des singes exposés a revélé l'existence d'hémorragies assez généralisées d'une carence en cellules de la moelle osseuse et de ganglions lymphatiques ainsi que de l'hypertrophie, de l'hyperplasie et de la métaplasie au niveau de l'épithélium des bronches, des voies biliaires, pancréatiques, salivaires et de la conjonctive palpébrale. On a observé, au niveau de la peau, une métaplasie des cellules pavimenteuses et une kératinisation des glandes sébacées et des follicules pileux.

5.3.2.2 Critique

On n'a pas signalé d'études portant sur la toxicité de la 2,3,7,8-T_4CDD chez des primates non humains où l'exposition a été supérieure à une année. Les vrais effets chroniques de l'exposition de ces primates aux PCDD demeurent donc inconnus. Il a été signalé, après exposition d'une année à de la 2,3,7,8-T_4CDD, des lésions histopathologiques aux niveaux du système lymphato-hématopoïétique, de l'appareil cardiovasculaire et de diverses structures épithéliales. Les symptômes bien apparents comprenaient de l'anorexie, une diminution du gain de poids, de la chloracné et une perte de poils. La mort a été attribuée à des complications de la pancytopénie.

5.3.3 OBSERVATIONS DE TOXICITE CHRONIQUE CHEZ L'HOMME

Les données sur la toxicité des PCDD pour l'homme nous sont parvenues suite à divers types d'exposition: exposition aux PCDD comme tels, exposition professionnelle à des produits chimiques contenant, ou soupçonnés de contenir, des PCDD et exposition accidentelle de la population en général à des produits chimiques contaminés par des PCDD. Chacune de ces sources d'information sur les effets de l'exposition aux PCDD chez l'homme a permis d'obtenir des données qualitatives sur les effets toxiques observés. La quantification des relations dose-réaction s'avère cependant extrêmement difficile, les niveaux d'exposition des populations humaines pouvant, au mieux, n'être qu'approximés de façon grossière.

5.3.3.1 Accidents en laboratoire

Oliver (1975) a signalé trois cas d'exposition chez l'homme où le produit en cause était probablement la 2,3,7,8-T_4CDD sans beaucoup d'autres substances (voir section 4.3.2). Mais, même dans ces cas, la possibilité que les chimistes aient été exposés à du T_3CP ou à d'autres produits ne peut être exclue, car ceux-ci utilisaient le T_3CP comme produit de base pour la préparation de 2,3,7,8-T_4CDD. De plus, l'exposition n'a durée que quelques semaines bien que l'étude des cas ait duré plus de trois ans.

Deux points relatifs aux cas signalés par Oliver (1975) revêtent une importance particulière pour l'évaluation des dangers sanitaires que présente l'exposition aux PCDD pour l'homme. Premièrement, on n'a signalé aucun signe clinique de porphyrie cutanée de l'adulte. Oliver (1975) n'a pas mesuré les teneurs en porphyrine urinaire, mais l'importance de l'exposition à la 2,3,7,8-T_4CDD, probablement très faible étant donné les précautions mentionnées prises par les scientifiques, pourrait avoir été insuffisante pour provoquer les symptômes de la porphyrie cutanée de l'adulte.

Le deuxième point souligné par Oliver (1975) est l'extrême persistante des signes toxiques et le long intervalle entre l'exposition à la PCDD et l'apparition de teneurs élevées en cholestérol sanguin, qui était d'une à deux années après l'exposition.

5.3.3.2 Accidents industriels

La majorité des autres cas d'exposition aux PCDD et à des composés apparentés se sont produits à la suite d'accidents lors de la synthèse et du traitement ultérieur du 2,4,5-T_3CP et ont été associés à des expositions d'importances diverses à du NaOH, du T_3CP, des PCDD et composés apparentés et, peut-être, à des substances inconnues. On trouve, dans un résumé des accidents survenus dans des usines de T_3CP, que 12 accidents se sont produits depuis 1949 dans 8 pays différents (Hay 1979).

En 1949, un accident de traitement survenu dans une usine de T_3CP de la Monsanto Company située en Virginie de l'ouest aux Etats-Unis, s'est traduit par l'exposition de 228 ouvriers à des PCDD, PCDF et d'autres substances associées à la fabrication de T_3CP. Zach et Suskind (1980) ont signalé une étude de mortalité portant sur une cohorte de 121 employés effectuée 30 ans après l'accident. On a noté un total de 32 décès pour la cohorte comparativement à la valeur prévue de 41-46 obtenue en se basant sur les données de mortalité pour ce groupe d'âge. Neuf décès avaient pour causes des néoplasmes malins, la valeur prévue étant de 9.04. On a noté 5, 1 et 3 décès par, respectivement, cancer du poumon, de la peau et du système lymphato-hématopoïétique, les valeurs prévues respectives étant de 3.02, 0.15 et 0.88. Le nombre de décès n'ayant été que de 32, les auteurs ont pensé qu'aucune conclusion significative ne pouvait être tirée des données. Il n'en demeure pas moins qu'il n'y avait aucun excès de mortalité par néoplasmes malins chez les groupes exposés aux PCDD par rapport à la population en général. Cette cohorte fait encore l'objet d'études.

Un accident industriel survenu en Allemagne en 1953 s'est traduit par l'exposition de 75 ouvriers à du T_3CP et à des PCDD. Jusqu'à maintenant, 17 ouvriers sont morts, 6 de néoplasmes malins dont 4 de cancer gastro-intestinal, soit un nombre significativement plus élevé que prévu. Le nombre de décès notés jusqu'à maintenant est cependant trop faible pour permettre de tirer des conclusions (Hay 1979).

Des données relatives à des ouvriers exposés lors d'un accident industriel survenu en 1964 en Tchécoslovaquie indiquent une forte incidence d'hypertension, d'hyperlipidémie et d'hypercholestérolémie. Un accident industriel survenu aux Pays-Bas en 1963 a touché 106 personnes. Des 44 travaillant dans l'usine, 26 ont présenté de la chloracné et 20 de ceux-ci présentent encore de la chloracné 12 ans après l'exposition (Hay 1979). Les ouvriers hollandais exposés aux PCDD présentent une plus forte incidence d'infarctus du myocarde.

5.3.3.3 Exposition accidentelle de la population en général

Kimbrough et coll. (1977) ont signalé un cas inhabituel d'exposition à des PCDD et PCDF. Ces produits avaient pour source de l'huile de récupération épandue sur le sol de manèges. Plusieurs enfants ont présenté de la chloracné et divers autres symptômes après exposition à du sol provenant des manèges et placé dans une boîte de sable pour enfants.

Tung et coll. (1973) ont étudié l'incidence de carcinomes hépatiques chez des personnes vivant à Hanoi (Vietnam) pendant deux périodes: de 1955 à 1961, avant que l'on utilise le 2,4,5-T comme défoliant au Vietnam et de 1962 à 1968, après l'utilisation du 2,4,5-T. On sait que le 2,4,5-T utilisé était contaminé par de la 2,3,7,8-T_4CDD à raison de 30 g par tonne. On a diagnostiqué, pendant la première période de six ans (1955-1961), 159 cas de carcinomes hépatiques parmi 5492 cas de cancers (2.89%). Durant la seconde période (1962-1968), 791 cas de carcinomes hépatiques ont été diagnostiqués sur 7911 cas de cancers (10%). La méthodologie épidémiologique utilisée par Tung et coll. (1973) n'a pas été décrite, mais les données portent à penser à une augmentation de l'incidence du carcinome du foie au Vietnam durant la période 1962-1968 comparativement à la période 1955-1961. Les données présentées ne permettent pas de déterminer si cette augmentation est due à l'exposition à la 2,3,7,8-T_4CDD présente dans le 2,4,5-T utilisé pour les épandages. Il paraît peu probable que la plus grande incidence de carcinomes du foie notée pendant une période de six ans puisse être reliée aux PCDD étant donné la période de latence des cancers du foie chez l'homme. Mais étant donné la relation observée entre l'exposition à la 2,3,7,8-T_4CDD et les carcinomes hépatiques chez les rongeurs (Van Miller et coll. 1977; Kociba et coll. 1978; NCI 1980a,b), les observations faites par Tung et coll. (1973) appuient les craintes quant à une telle relation chez l'homme.

Le déversement accidentel de produits chimiques survenu en Italie, à Seveso, en 1976 a fortement attiré l'attention sur les effets possibles à long terme de la 2,3,7,8-T_4CDD. Il y a eu, le 10 juillet 1976, contamination d'environ 2000 ha de sol par de la 2,3,7,8-T_4CDD, du T_3CP, du NaCl, du NaOH et, peut-être, divers produits chimiques non connus. On a divisé la région en trois zones en se basant sur la teneur du sol en 2,3,7,8-T_4CDD (Reggiani 1978; Pocchiari et coll. 1979). La zone la plus fortement contaminée, la zone A de 198 ha, présentait une teneur en 2,3,7,8-T_4CDD dans le sol de plus de 10 $\mu g.kg^{-1}$ et on y trouvait 739 personnes. Dans la zone B, la teneur en 2,3,7,8-T_4CDD était de 0.1-10 $\mu g.kg^{-1}$ et la population était de 4900 personnes. Ces mêmes valeurs pour la zone R étaient de moins de 0.1 µg de 2,3,7,8-T_4CDD par kg de sol et de 35,000 personnes. Il faut souligner ici que la population de la zone A a été évacuée 14 jours après l'accident, l'exposition des gens à la 2,3,7,8-T_4CDD a donc été limitée à environ deux semaines.

De toutes les personnes présentes dans la zone A au moment de l'accident, 7% ont présenté de la chloracné. Un dépistage plus général portant sur 32,200 écoliers, effectué au début de 1977, a permis de noter que 0.6% des enfants non exposés présentaient de la chloracné tandis que cette valeur était de 1.2% chez les résidants de la zone B (la zone A était évacuée au moment de l'étude). On a noté, lors d'une enquête effectuée en 1978, deux ans après l'accident et faisant suite à la précédente, que l'incidence de chloracné dans la zone B était tombée à 0.5% (Pocchiari et coll. 1979). Aucun autre dépistage n'a été effectué dans la zone A, les résidents ayant été évacués après l'accident. Les résultats obtenus indiquent une plus forte incidence de chloracné chez la population exposée près de Seveso, de même qu'une baisse marquée de cette incidence pendant l'intervalle de deux ans, de 1976 à 1978.

L'incidence des lésions neurologiques a été aussi accrue dans la zone A (9.8%) comparativement aux zones B et R (2.4%). L'anomalie la plus souvent diagnostiquée était une polyneuropathie du système nerveux périphérique. Un nouvel examen des personnes de la zone A, effectué en 1978, a permis de noter une plus grande incidence de polyneuropathies, soit 16.6% (Pocchiari et coll. 1979).

Les échantillons prélevés entre octobre 1976 et janvier 1977 dans la population de la zone A présentaient un plus grand nombre de teneurs anormales en SGOT, SGPT et GT que ceux prélevés de juillet à octobre 1976. Les pourcentages de valeurs anormales sont revenus aux niveaux des échantillons prélevés entre juillet et octobre 1976 quand les mesures ont été faites sur des échantillons prélevés entre janvier et août 1977 (Pocchiari et coll. 1979). Ces données portent à penser à des modifications appréciables des activités enzymatiques hépatiques liées à l'exposition à la 2,3,7,8-T_4CDD.

Une étude des délétions, bris et réarrangements structuraux des chromosomes des lymphocytes a permis de noter une augmentation légère et non statistiquement significative de la dispersion de la fréquence des aberrations cellulaires totales chez les individus de la zone A, comparativement à une population témoin (Pocchiari et coll. 1979). Tenchini et coll. (1977) ont signalé que la fréquence des lésions chromosomiques de cellules foetales provenant de foetus de femmes exposées suite à l'accident de Seveso était comparable à celle notée chez des cellules du liquide amniotique prelevées à la même période de gestation chez des femmes enceintes non exposées. Il est donc douteux que l'on puisse établir une corrélation entre des lésions chromosomiques et l'accident de Seveso.

Il faut souligner ici que la collecte et l'analyse des données relatives à l'accident de Seveso ne sont pas encore terminées. Les données en ce moment disponibles indiquent qu'il y a eu des effets toxiques appréciables, dont de la chloracné, des anomalies neurologiques et, peut-être, des lésions au foie, touchant la population, surtout celle de la zone A. Il est encore impossible d'évaluer les conséquences à long terme de l'exposition de ces populations, surtout celle de la zone A.

5.3.3.4 Critique

Les populations humaines exposées aux PCDD suite à des accidents industriels ont de fait été exposées à un mélange de produits chimiques comprenant des PCDD et des produits qui leur sont apparentés, du 2,4,5-T, du NaOH et, peut-être, divers composés non identifiés et nous ne connaissons pas les quantités exactes de toutes ces substances. L'interprétation des effets signalés suite aux études épidémiologiques des populations exposées s'avère difficile mais il semble bien que les PCDD et leur composés apparentés soient responsables des cas de chloracné décelés.

La chloracné, l'hypercholestérolémie, l'alopécie et l'hirsutisme ainsi que diverses anomalies neurologiques et psychologiques sont des signes et symptômes couramment signalés. Les données sur l'incidence des maladies néoplasiques chez les populations humaines exposées aux PCDD ne sont pas probantes. La relation possible entre l'exposition aux PCDD et la porphyrie cutanée de l'adulte n'est pas nette.

5.3.4 EXTRAPOLATIONS DU POUVOIR CARCINOGENE DES RONGEURS A L'HOMME

5.3.4.1 Considérations d'ordre biologique

Nous disposons de cinq études du pouvoir carcinogène de la 2,3,7,8-T_4CDD. Trois d'entre elles (Kociba et coll. 1978; NCI 1980a; Van Miller 1977) démontrent l'existence d'une réponse carcinogène après traitement à la 2,3,7,8-T_4CDD chez deux lignées de rats. Les études du NCI (1980a) indiquent une réponse tumorigène chez des souris traitées par voie orale. Une étude du NCI (1980b) ne démontre l'existence d'une réponse carcinogène chez des souris femelles que lorsque l'exposition au produit est effectuée par voie dermique. Ces données sont appuyées par celles obtenues chez une deuxième lignée de souris (Toth et coll. 1979). La 2,3,7,8-T_4CDD devrait donc, si l'on se base sur les données relatives au pouvoir tumorigène obtenues chez ces deux espèces de rongeurs, être considérée comme carcinogène lors de l'évaluation des effets possibles de ce composé chez l'homme.

Il faut, lors de toute extrapolation de données obtenues de rongeurs de laboratoire à l'homme, prendre en considération les différentes réponses à la 2,3,7,8-T_4CDD selon les espèces. Cette extrapolation pose beaucoup de problèmes. Nous ne disposons pas d'une étude chronique appropriée portant sur un animal qui ne soit pas un rongeur, comme un primate de laboratoire. Une telle étude aiderait à juger de la possibilité d'appliquer les données obtenues chez le rat à l'homme. Les données dont nous disposons suite à l'exposition accidentelle de personnes à des PCDD indiquent que les premiers effets observés chez l'homme sont la chloracné, des troubles neurologiques et psychologiques et des problèmes cardiovasculaires. Les primates exposés aux PCDD présentent bon nombre d'effets identiques à ceux notés chez l'homme. Des études plus détaillées portant sur des primates non humains ont permis de démontrer l'existence de divers effets sur la reproduction, de lésions de l'appareil cardiovasculaire et de lésions histopathologiques de diverses structures épithéliales, surtout aux niveaux des épithéliums glandulaires et gastro-intestinaux. Certaines de ces lésions sont aussi observées chez le cobaye, l'espèce la plus sensible aux effets aigus des PCDD. Le point le plus apparent est l'absence de lésions importantes du foie chez les primates non humains et les cobayes exposés aux PCDD tandis que celles-ci prédominent chez les rats et souris. La question de l'apparition de porphyrie cutanée de l'adulte et d'effets liés au niveau du foie chez les personnes exposées aux PCDD est, dans le meilleur des cas, loin d'être claire.

Il n'en demeure pas moins que l'on doit tenter d'évaluer le risque d'effets carcinogènes que courent les populations humaines exposées aux PCDD. Les données disponibles sur la 2,3,7,8-T_4CDD (Kociba et coll. 1978) fournissent au moins un point de référence pour une espèce à partir duquel la "dose pratiquement sûre" (DPS) de la 2,3,7,8-T_4CDD peut être estimée pour un niveau de risque donné de cancer chez l'homme. De telles estimations doivent être considérées provisoires et l'estimation de la DPS pourra être améliorée à mesure que de nouvelles données seront disponibles.

5.3.4.2 Considérations d'ordre statistique

Les extrapolations de ce type nécessitent de faire diverses hypothèses (voir Magee 1977; Saffiotti 1977; Zapp 1977; FSC 1978; Gaylor et Shapiro 1979; NAS 1977). La plupart des gens sont probablement au fait des réserves faites relativement à l'utilisation de ce qui est perçu comme des doses importantes d'un produit chimique lors de l'évaluation du pouvoir carcinogène dans le cadre de programme d'essais chez l'animal. Par exemple, administrer à des rats des doses alimentaires quotidiennes de saccharine correspondant à la teneur totale de plusierus centaines de bouteilles d'eaux gazeuses dites diététiques (Arnold et coll. 1980). Les raisons de l'utilisation de niveaux d'exposition si élevés lors des études du cancer chez l'animal sont résumées ci-après.

Le risque acceptable de cancer généralement admis dans le cas d'une population humaine exposée à un produit chimique est d'environ 10^{-6} cas, soit un cas de cancer par million de personnes (Gillette 1974). Ce niveau de risque correspond à une incidence de tumeurs supérieure de 0.0001% à l'incidence de fond de la population étudiée. Il serait nécessaire, du point de vue statistique, que l'étude porte sur un nombre extrêmement important d'animaux pour déceler une aussi faible incidence de tumeurs. Une évaluation fiable d'une incidence de cancer aussi faible nécessiterait d'exposer plusieurs millions de rats au produit chimique. Il n'est pas difficile d'apprécier l'importance des difficultées que poserait une telle étude effectuée dans le but de mesurer le pouvoir carcinogène d'un seul produit et ceci sans même prendre en considération le fait qu'un grand nombre de produits chimiques doivent subir une telle évaluation (voir Société protectrice des animaux du Canada 1980; NAS 1977). Des limites imposées par la faisabilité technique, les installations physiques et les coûts font donc que les programmes d'essai sur le cancer chez des animaux font appel à un nombre relativement peu important d'animaux par groupe d'essai, généralement de 50 à 100 rats par groupe.

La probabilité de déceler une incidence de tumeurs de 0.0001% serait extrêmement faible avec des groupes comprenant seulement 50 à 100 sujets. Les études où les dosages correspondraient approximativement à l'exposition chez l'homme, surtout dans le cas des expositions par l'environnement, se traduiraient probablement par des résultats non concluants. Les animaux sont donc, pour éliminer ce problème, exposés à des doses plus élevées du produit chimique de façon à accroître la probabilité de déceler une réponse carcinogène positive. On utilise dans la pratique une gamme de doses où la dose la plus élevée est tout juste inférieure à celle qui provoque une réaction toxique apparente (voir Munro 1977, pour le choix des doses). It a été dit que de telles méthodes augmentaient la probabilité de déceler un produit cancérigène, ce qui tendrait à fausser l'évaluation du pouvoir carcinogène en faveur de la "sécurité".

Il existe plusieurs façons d'utiliser de telles données, obtenues par exposition d'animaux d'essai à des teneurs élevées, et peut-être irréalistes, d'un produit chimique, pour estimer la DPS d'un produit chimique à un niveau de risque acceptable pour une population humaine. L'une de ces "méthodes" consisterait simplement à éviter l'exposition d'humains à tout produit chimique qui provoque une augmentation significative du nombre de cancers chez les animaux d'essai, ceci quelle que soit la dose. L'application dans la pratique d'une telle méthode est discutable de façon générale (voir Zapp 1977) et s'avère impossible à court terme quand il s'agit de contaminants chimiques de l'environnement, comme les PCDD.

L'approche classique utilisée par les organismes de réglementation pour définir les niveaux d'exposition à divers agents permissibles pour l'homme a consisté en l'utilisation de facteurs de sécurité (Weil 1972). Cela comportait essentiellement la détermination de la dose minimum à effet mesurable du produit à partir d'essais de toxicité chez des animaux de laboratoire. La dose ainsi obtenue était divisée par un facteur ou "marge de sécurité" pour obtenir le niveau permissible d'exposition au produit. Des "marges de sécurité" de 10, 100 ou 1000 ont été utilisées selon l'importance et la connaissance de la réponse toxique notée chez l'animal et en tenant compte des possibilités d'exposition chez l'homme. D'importantes "marges de sécurité", de 1000 ou plus, ont été utilisées pour la réponse carcinogène, la carcinogenèse étant perçue comme un effet toxique fort indésirable dont les mécanismes sont mal compris.

Une autre approche a considéré en l'élaboration de diverses techniques de modélisation mathématique pour l'extrapolation statistique des données obtenues lors d'études chez l'animal comportant de forts niveaux d'exposition, de façon à obtenir une estimation de DPS pour certains niveaux de risque chez des populations humaines, c'est-à-dire un niveau de risque de 10^{-6} ou une incidence de tumeurs de 0.0001%. Il faut souligner ici que la validité de ces extrapolations de données n'a pas été complètement vérifiée expérimentalement et que celles-ci doivent être utilisées en tenant pleinement compte de leurs limitations (voir FSC 1978; Gaylor et Shapiro 1979).

5.3.4.3 Extrapolations

Plusieurs modèles mathématiques de ce genre (Munro et Krewski 1981) ont été appliqués aux données de Kociba et coll. (1978). Les méthodes statistiques utilisées comprenaient celles signalées par le FSC (1978) de même qu'un modèle d'extrapolation linéaire (Gaylor et Shapiro 1979). Certains des résultats obtenus sont présentés au Tableau 5-4.

Il semble y avoir une inversion de la courbe dose-réponse au point 0.001 $\mu g.kg^{-1}$, mais une telle anomalie est peu probable si l'effet de cette dose est faible. Cette inversion n'étant pas significative du point de vue statistique, on ne devrait pas lui accorder trop d'importance. Il est cependant important de tenir compte du fait que la courbe dose-réponse "plafonne" à la dose élevée. Ce phénomène, qui peut avoir pour cause de nombreux facteurs comme une sous-population résistante, la saturation de voies métaboliques ou un effet de toxicité aiguë, se traduit par un mauvais ajustement des modèles. Il serait alors raisonnable de supposer que la courbe dose-réponse ne correspond au modèle que dans la région des faibles doses et donc d'omettre la zone à doses élevées tant qu'un ajustement satisfaisant ne sera pas trouvé. On note que, pour les données actuelles, le modèle à plusieurs étages ne permet d'obtenir un ajustement approprié que si l'on ne tient pas compte de la dose élevée (0.1 $\mu g.kg^{-1}$).

Une autre façon de procéder (Gaylor et Shapiro 1979) consiste à supposer que la vraie courbe dose-réponse se situe en deçà d'une droite allant de la vraie réponse à la dose zéro à la vraie réponse arbitraire, à condition que cette dernière soit suffisamment faible. Il est alors possible de trouver un point inférieur pour la DPS en extrapolant de façon linéaire à partir de cette droite estimée. L'extrapolation faite à partir du point 0.01 $\mu g.kg^{-1}$ est présentée au Tableau 5-4. Une estimation ne peut être faite de la réponse à 0.001 $\mu g.kg^{-1}$ à cause de l'inversion de la courbe dose-réponse, mais il est possible de calculer une limite inférieure de confiance (Tableau 5-4).

Les estimations ponctuelles des DPS peuvent varier de façon considérable entre les modèles, mais les limites inférieures de confiance sont cependant du même ordre de grandeur, environ 30 $fg.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ pour la 2,3,7,8-T_4CDD, dans le cas de tous les modèles sauf celui de Weibull. Une des caractéristiques du modèle de Weibull consiste en l'apparition d'un plateau dans la courbe dose-réponse aux fortes doses qui provoquent une supralinéarité, c'est-à-dire une augmentation très abrupte aux faibles doses se traduisant par une très faible estimation de la DPS. La plausibilité biologique de ce genre de modèles est discutable (Munro et Krewski 1981).

L'extrapolation des données des études du NCI (1980c,d) sur la H_6CDD n'est pas encore terminée. On a (EPA 1981), à l'aide du modèle du Crump à un essai, calculé le risque d'oncogénicité de divers groupes exposés au P_5CP. On peut trouver en se basant sur les niveaux de risque signalés (EPA 1981; p. 364), une DPS pour un cas de cancer par million (10^{-6}) d'environ 70 $fg.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$. Cette DPS ne correspond qu'à environ deux fois les valeurs équivalentes trouvées par modèle en une étape pour la 2,3,7,8-T_4CDD qui sont de 90 $fg.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$. Cette similitude des valeurs contraste avec la différence de 40 fois notée entre les teneurs sans effet chez le rat (section 5.3.1.4). On peut s'attendre, étant donné les connaissances dont on dispose sur la 2,3,7,8-T_4CDD, que d'autres modèles donnent des valeurs de PDS de beaucoup inférieures pour la H_6CDD.

5.3.4.4 Critique

Il n'existe pas de méthode scientifique permettant de choisir le modèle (Tableau 5-4) qui donnerait l'évaluation la plus raisonnable de la PDS pour divers niveaux de risque, surtout que le mécanisme de la carcinogénicité de la 2,3,7,8-T_4CDD est inconnu. Les valeurs obtenues des modèles et des analyses de régression linéaire portant sur une dose de 2,3,7,8-T_4CDD de 0.01 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ correspondent assez bien, les différences étant inférieures à un ordre de grandeur, et indiquent, pour la 2,3,7,8-T_4CDD une DPS se situant entre 30 et 90 $fg.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ soit entre 2.1 et 6.3 $pg.d^{-1}$ pour une personne de 70 kg, le risque de cancer pour toute la vie étant de 1 cas par million de personnes. L'accroissement du risque acceptable à un cas de cancer par 10,000 personnes fait

Tableau 5-4. Valeurs estimées et limites inférieurs de confiance à 95% approximatives (LIC) de la "dose pratiquement sûre" de 2,3,7,8-T_4CDD à trois niveaux de risque telles qu'obtenues par diverses méthodes d'extrapolation[α].

	Valeurs estimées (LIC) ($fg.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$)		
Niveau de risque	10^{-4}	10^{-6}	10^{-8}
Méthode			
Modèle à étapes[β] multipes	8.2×10^3 (6.5×10^3)	87(65)	87(0.65)
Modèle à étapes[β] multipes sans le groupe de dose maximale	176×10^3 (2.16×10^3)	17.6×10^3(21.6)	1.76×10^3 (0.216)
Modèle de Weibull[γ]	107(0.524)	0.118(3.96×10^{-5})	1.31×10^{-4} (2.98×10^{-9})[ζ]
Extrapolation linéaire[δ] à partir de 0.01 $\mu g.kg^{-1}$	3.91×10^3 (2.64×10^3)	39.1 (26.4)	.391 (.264)
Extrapolation linéaire[γ,δ] à partir de 0.001 $\mu g.kg^{-1}$	ε (3.07×10^3)	ε (30.7)	ε (.307)

[α] Les données de Kociba et. coll.. (1978) sont: nombre d'individus avec tumeur/nombre d'individus examinés (dose en $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$) - 9/86 (0); 3/50 (0.001); 18/50 (0.01); 34/48 (0.01).

[β] Crump, Guess et Deal (1977), ajustement polynomial du degré maximum estimable. Limite de confiance basée sur le modèle avec estimation positive pour le terme de degré le plus élevé.

[γ] Kovar et Krewski (1981). Calcul des limites de confiance après transformation logarithmique.

[δ] Gaylor et Shapiro (1979). Intervalle de confiance par approximation normale.

[ε] Pas d'estimation ponctuelle à cause de l'inversion de la courbe dose-réponse.

[ζ] La masse d'une molécule de 2,3,7,8-T_4CDD est de 3.21×10^{-6} fg.

passer la valeur de la DPS à 0.21-0.63 $ng.d^{-1}$ chez une personne pesant 70 kg. Une évaluation des risques sanitaires chez l'homme suite à l'exposition à la 2,3,7,8-T_4CDD a récemment été faite par les organismes de réglementation des Etats-Unis et du Canada. Ces organismes ont choisit de déterminer une "marge de sécurité" appropriée à partir du niveau d'exposition représenté par la consommation de poisson à raison d'une ration par semaine et en se basant sur les plus petites doses produisant un effet obtenues à la suite d'études de toxicité chronique et d'effets sur la reproduction chez trois génération de rats. Les responsables canadiens ont conclu que la consommation d'une ration (0.25 lb; 113 g) de poisson contenant 20 $ng.kg^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD ne devrait pas avoir d'effets sanitaires appréciables. Cette évaluation n'est basée sur aucune des techniques d'extrapolation mentionnées plus haut. La dose quotidienne d'un individu de 70 kg peut être calculée comme étant de 0.323 $ng.d^{-1}$, ce qui correspond à un risque de 10^{-4} pour la durée de sa vie.

La DPS obtenue par le modèle de Weibull (Tableau 5-4) est de plusieurs ordres de grandeur inférieure à celles indiquées plus haut. Nous avons choisi les valeurs les plus élevées, mais cela ne signifie cependant pas que les DPS estimées à l'aide des autres modèles doivent être complètement ignorées. Les connaissances et les données dont nous disposons actuellement ne permettent malheureusement pas de déterminer de façon scientifique la "vraie" DPS. Le Groupe d'experts est d'avis que, étant donné les différences marquées selon les espèces des effets des PCDD au niveau du foie, le point critique a trait à la validité de l'extrapolation des données de carcinogénécité du rat (surtout les tumeurs hépatiques) à l'homme.

L'autre point important est celui du pouvoir carcinogène des congénères de la 2,3,7,8-T_4CDD et des composés apparentés aux PCDD, comme les PCDF. La 2,3,7,8-T_4CDD n'est pas le seul contaminant important présent dans les échantillons provenant de l'environnement, mais il est actuellement impossible d'évaluer de façon rationnelle le risque carcinogène lié aux autres PCDD et à des composés semblables se trouvant dans l'environnement.

5.4 EFFETS TERATOGENES ET TOUCHANT LA REPRODUCTION

5.4.1 DONNEES EXPERIMENTALES

La 2,3,7,8-T_4CDD est tératogène chez plusieurs lignées de souris. La division palatine et les anomalies du rein en sont les principaux effets. Smith et coll. (1976) ont déterminé la dose non tératogène de 2,3,7,8-T_4CDD chez la lignée de souris CF-1. Des souris, de 14 à 41 souris par groupe de dosage, ont reçu par gavage du jour 6 au jour 15 de la gestation cinq doses de 2,3,7,8-T_4CDD variant de 0.001 à

3 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1}. Aucun effet toxique n'a été noté chez les mères à l'exception d'une hypertrophie du foie à la dose de 3 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1}. On n'a noté aucun effet appréciable, quelle que soit la dose, sur le nombre de sites de nidation par portée, le nombre du foetus par portée le pourcentage de portées présentant des résorptions, le sex-ratio, la masse des foetus, la longueur des foetus et les anomalies au niveau du squelette. Le pourcentage de résorptions s'est accrû aux doses de 1 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1} et le nombre de divisions palatines a augmenté de façon significative aux doses de 1 et 3 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1}. L'incidence de pelvis rénal à dilation bilatérale était accrue de façon significative à la dose de 3 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1}. Smith et coll. (1976) ont conclu que le taux de malformations chez la souris CD-1 n'était pas augmenté de façon significative aux doses de 2,3,7,8-T_4CDD inférieures ou égales à 0.1 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1}

Courtney (1976) n'a observé aucun effet tératogène chez des souris CD-1 auxquelles on avait administré par voie orale et par injection sous-cutanée des doses de 2,7-D_2CDD, de 1,2,3,4-T_4CDD et d'un mélange 40/60 de 2,7-D_2CDD et de 2,3,7-T_3CDD atteignant jusqu'à 1 mg.kg-pc^{-1}.d^{-1}. Le congénère O_8CDD n'a pas eu d'effet tératogène observable à des doses atteignant 20 mg.kg-pc^{-1}.d^{-1} (Courtney 1976).

La 2,3,7,8-T_4CDD est, chez le rat, signalée comme étant plus foetotoxique que tératogène et elle accroît l'incidence de l'hémorragie et de l'oedoème intestinaux, des anomalies rénales et des hémorragies internes (voir Murray et coll. 1979). Khera et Ruddich (1973) ont noté une diminution de l'importance des portées et de la masse moyenne des ratons reliée à la dose chez des rats Wistar recevant des doses de 2,3,7,8-T_4CDD supérieures à 0.25 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1}. La survie était réduite de façon significative à la dose de 0.5 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1} et aucun raton ne survivait quand la dose était de 1.0 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1}. Khera et Ruddick (1972) ont noté chez les individus de la génération F_1 une diminution du taux de gravidité et de la taille moyenne des portées aux doses de 0.5 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1} ou plus.

Murray et coll. (1979) ont étudié les effets de doses alimentaires de 2,3,7,8-T_4CDD correspondant à 0, 0.001, 0.01 et 0.1 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1} sur la reproduction de trois générations de rats Sprague-Dawley. Aucun effet toxique appréciable n'a été noté chez les individus de la génération F_0 pendant les 90 jours de traitement précédant l'accouplement. La dose de 0.1 µg a eu pour effet de réduire la fertilité et la survie néonatale de façon significative chez la génération F_0 tandis que la survie noénatale était réduite chez la F_1.

On notait, à 0.01 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1}, une réduction significative de la fertilité chez les générations F_1 et F_2, mais non F_0. Cette dose avait aussi pour effet de réduire l'importance des portées, la survie en gestation, la survie néonatale et la croissance. Des doses de 0.001 µg n'ont pas eu d'effet sur la fertilité, l'importance des portées, la masse des ratons à la naissance et la survie foetale. Murray et coll.

(1979) ont donc conclu que des doses de 2,3,7,8-T_4CDD de 0.1 et de 0.01 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1} avaient des effets appréciables sur la capacité de reproduction chez trois générations.

Young et coll. (1975) ont signalé l'absence de tératogenèse après examen de 87 foetus de rongeurs sauvages. Des populations de souris de Floride (*Peromyscus polionotus*) et de rats sauvages de sud des Etats-Unis (*Sigmodon hispidus*) ont été exposées à du 2,4,5-T et à du 2,4-D contaminés par des PCDD. Les rongeurs capturés présentaient des teneurs hépatiques de 2,3,7,8-T_4CDD variant entre 210 et 1300 ng.kg^{-1}, mais l'on ne connaît pas l'importance de l'exposition aux PCDD.

Schwetz et coll. (1973) et Khera et Ruddinck (1973) ont respectivement étudié le pouvoir tératogène de la 2,7-D_2CDD chez des rates Sprague-Dawley et Wistar traitées des jours 6 à 15 de la gestation. Schwetz et coll. (1973) n'ont observé aucun effet à la dose de 100 mg.kg-pc^{-1}.d^{-1}, soit une teneur 50 fois plus importante que celle utilisée par Khera et Ruddick (1973) qui, eux non plus, n'ont observé aucun effet. Khera et Ruddick (1973) n'ont observé aucun effet tératogène de la 2-M_1CDD (2 mg.kg-pc^{-1}.d^{-1}), de la 2-3-D_2CDD (2 mg.kg-pc^{-1}.d^{-1}) et de la 1,2,3,4-T_4CDD (0.8 mg.kg-pc^{-1}.d^{-1}) chez des rats Wistar. Schwetz et coll. (1973) ont étudié également les effets tératogènes de la H_6CDD (0.1, 1.0, 10 et 100 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1}) et de la O_3CDD (100 et 500 mg.kg-pc^{-1}.d^{-1}) chez des rats Sprague-Dawley.

Le traitement par la H_6CDD s'est traduit par une diminution du gain de poids des mères, un accroissement de la pathologie hépatique et une diminution de la teneur en graisse de l'organisme, tous reliés à la dose. Une augmentation appréciable, liée à la dose, des résorptions tardives a été notée chez les femelles gravides traitées à la H_6CDD. On a noté un accroissement significatif de l'incidence des divisions palatines, de l'oedème sous-cutané, des anomalies aux vertèbres et des sternèbres fendues à la dose de H_6CDD de 100 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1}. Seule l'incidence de l'oedème sous-cutané présentait une augmentation significative à la dose de 1 ou 10 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1}. Aucun effet appréciable n'a été noté à la dose de 0.1 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1} de H_6CDD. Le traitement par O_8CDD n'a pas modifié de façon significative les paramètres physiques des foetus, l'incidence des résorptions foetales ou celle des anomalies foetales comparativement aux valeurs notées chez les populations témoins. On a observé une augmentation significative de l'oedème sous-cutané à la dose de O_8CDD de 500 mg.kg-pc^{-1}.d^{-1} (Schwetz et coll. 1973).

Cheung et coll. (1980) ont récemment signalé (sous forme de résumé) que la 2,3,7,8-T_4CDD provoquait une augmentation, reliée à la dose, du nombre d'anomalies cardiovasculaires (coeur et arcs aortiques) chez des embryons de poulet, ceci à des doses de 0.16 à 31 nmoles par oeuf.

Allen et coll. (1979) ont signalé des effets nocifs de la 2,3,7,8-T_4CDD sur la reproduction de primates non humains (des singes Rhésus). On a noté une diminution des teneurs en estradiol et en progestérone sériques après 7 mois d'exposition à des régimes alimentaires contenant 500 ng.kg^{-1} de 2,3,7,8-T_4CDD (soit une dose d'environ 18 ng.kg-pc^{-1}.d^{-1}). La durée du cycle menstruel de même que l'intensité et la durée des menstruations n'ont cependant pas été modifiées. Les femelles exposées pendant 7 mois ont ensuite été accouplées à des mâles non traités. Trois des huit femelles sont devenues gravides et, de ces dernières, deux ont avorté et une a donné naissance normalement.

Allen et coll. (1979) ont, lors d'une deuxième expérience, donné à des femelles Rhésus une alimentation contenant 500 ng.kg^{-1} de 2,3,7,8-T_4CDD. Les teneurs sériques d'estradiol et de progestérone étaient normales après 6 mois d'exposition. L'accouplement des huit femelles traitées avec des mâles non traités s'est traduit par la conception chez six des femelles. On a ensuite noté quatre avortements et deux naissances normales. Les huit femelles d'un groupe témoin sont toutes devenues gravides et les naissances ont été normale. Aucun autre effet toxique n'a été signalé lors de la présentation des résultats préliminaires de ces études.

Allen et Carstens (1967) ont observé des anomalies de la reproduction chez des Rhésus mâles exposés à des "graisses toxiques" contenant un mélange de plusieurs PCDD, dont les T_4CDD. Le mélange exact de PCDD n'a pas été précisé. Les tissus prélevés des testicules des mâles après une année d'exposition ne contenaient ni spermatides ni spermatozoïdes matures (voir aussi Allen et coll. 1979).

5.4.2 CRITIQUE

Il a été montré que la 2,3,7,8-T_4CDD et le H_6CDD avaient des effets tératogènes chez les rongeurs. La dose sans effet de la 2,3,7,8-T_4CDD est de 0.1 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1} chez la souris. Chez le rat, une dose de H_6CDD de 100 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1} a eu des effets tératogènes significatifs tandis que seul un oedème sous-cutané a été observé aux doses de 1 et 10 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1}. Le traitement par la D_2CDD à raison de 100 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1} n'a pas eu d'effet tératogène chez le rat et des doses plus importantes n'ont pas fait l'objet d'études.

Des effets nocifs sur la reproduction ont été signalés chez des rats et des primates non humains traités par la 2,3,7,8-T_4CDD et la H_6CDD. La dose sans effet sur la reproduction pour la 2,3,7,8-T_4CDD semble être de 0.001 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1} chez le rat. Une dose de ce genre n'a pas été déterminée pour les singes, mais des singes Rhésus dont la nourriture contenait 50 ng.kg^{-1} ont présenté une incidence accrue d'avortements. On trouve, en se basant sur la dose totale signalée de 0.35 µg.kg-pc^{-1} (Allen et coll. 1977), qu'une quantité de 50 ng.kg^{-1} dans la nourriture équivaudrait à une dose de 0.0016 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1}.

5.5 POTENTIEL MUTAGENE

Deux congénères de PCDD, la 2,3,7,8-T_4CDD et la O_8CDD, ainsi que la dibenzo-p-dioxine (non chlorée) ont fait l'objet d'essais quant à leur pouvoir mutagène et à certains effets génétiques qui sont présentés plus en détail ci-après.

5.5.1 MUTAGENESE BACTERIENNE

Hussain et coll. (1972) ont noté une fréquence élevée de mutations inverses quant à la non dépendance à la streptomycine chez des *Escherichia coli* (Sd-4) après exposition des concentrations de 2,3,7,8-T_4CDD de 2 $\mu g.mL^{-1}$ dans le milieu de culture. L'exposition de *E. coli* (K-39) à de la 2,3,7,8-T_4CDD a doublé la fréquence de l'induction de la prophase, mais du diméthylsulfoxyde a servi de diluant lors de ces études et cette substance peut avoir des effets cellulaires. La 2,3,7,8-T_4CDD a aussi produit des mutations inverses au niveau du locus histidine chez *Salmonella typhimurium* (souche TA1532) mais aucun effet mutagène n'a été noté chez la souche TA1530 (Hussain et coll. 1972). On n'a pas fait appel à l'activiation métabolique lors de ces études, des résultats positifs devraient donc indiquer un effet mutagène direct de la 2,3,7, 8-T_4CDD. La souche TA1532 de *S. typhimurium* décelant tout mutagène de structure direct, le pouvoir mutagène signalé pour la 2,3,7,8-T_4CDD découlait probablement d'une insertion au niveau du DNA. De plus, la 2,3,7,8-T_4CDD utilisée pour ces études était pure à 99%, il est donc improbable que les mutations aient eu pour cause des impuretés se trouvant dans le produit d'essai.

Seiller (1973) a évalué le pouvoir mutagène de la 2,3,7,8-T_4CDD chez diverses souches de *S. typhimurium* sans faire appel à l'activation métabolique. Des réactions mutagènes nettes ont été signalées chez la souche TA1532, des réactions plus ou moins nettes chez les souches TA1531 et TA1534 et des réactions négatives chez les souches GA6 et TA1530.

Des études plus récentes portant sur la souche TA1532 de *S. typhimurium*, avec ou sans activation métabolique, ont montré que la 2,3,7,8-T_4CDD n'était pas mutagène (Nebert et coll. 1976; Wassom et coll. 1977; Mercier et coll. 1978). L'absence d'effets mutagènes a aussi été signalée chez d'autres souches de *S. typhimurium*, dont les TA1535, TA1537 et TA1538, traitées par la 2,3,7,8-T_4CDD (Nebert et coll. 1976; Wassom et coll. 1977/78; Mercier et coll. 1978).

Si l'on fait exception des premiers résultats obtenus par Hussain et coll. (1972) et Seiler (1973) pour la souche TA1532 de *S. typhimurium*, les données disponibles sur le pouvoir mutagène de la 2,3,7,8-T_4CDD indiquent que cette substance n'est pas mutagène. Les résultats différents obtenus avec la souche TA1532 pourraient être attribués à la solubilité ou à la pureté de l'échantillon de 2,3,7,8-T_4CDD ou à des différences aux niveaux de protocoles expérimentaux ou des organismes (Wassom et coll. 1977/78).

Seiler (1973) a aussi évalué le pouvoir mutagène de la O_8CDD chez *S. typhimurium* et obtenu des résultats discutables avec les souches TA1532 et TA1534. Des résultats négatifs nets ont été signalés pour les souches G46, TA1530 et TA1531. Commoner (1976) a signalé des résultats négatifs pour des essais du pouvoir mutagène de la dibenzo-ρ-dioxine (non chlorée) chez les souches TA1535, TA1537, TA1538 et TA100 de *S. typhimurium* ceci pour des doses de 1.0, 10 et 100 µg du produit par boîte.

Mercier et coll. (1978) ont évalué le pouvoir mutagène des 3,3', 4,4'-tétrachloroazobenzène (TCSB), 3,4-dichloroaniline (DCA), 3,4-dichloronitrobenzène (DCNB), 4,4'-dichloroazobenzène (DCAB) et 4,4'-dichloroazoxybenzène (DCAOB) chez diverses souches de *Salmonella typhimurium*. Le TCAB est particulièrement intéressant à cause de ses similitudes avec les PCDD des points de vue de la structure, de la persistance dans les sols et de la capacité à faire apparaître la chloracné et à induire l'activité de la benzo(a)pyrène-hydroxylase.

Mercier et coll. (1979) ont signalé que les TCAB et DCA ne provoquaient pas de réaction mutagène chez *S. typhimurium* tandis que les DCNB, DCAB et DCAOB produisaient tous des réactions positives. Le DCNB s'avérait aussi fortement cytotoxique.

Il sera nécessaire d'effectuer d'autres essais sur le pouvoir mutagène des PCDD afin d'expliquer les écarts évidents entre les données disponibles pour la 2,3,7,8-T_4CDD, surtout chez *S. typhimurium* (souche TA1532). Les divers congénères des PCDD et composés apparentés devraient aussi être évalués quant à leur pouvoir mutagène. Ces données seraient utiles à la comparaison des diverses réactions observées pour d'autres congénères chez d'autres systèmes d'essai et faciliteraient l'évaluation générale du risque toxicologique que représentent les PCDD.

5.5.2 ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

Il y a apparition de cellules plurinucléées, qui ne sont pas à strictement parler des aberrations choromosomiques, mais peut-être des entités prénéoplasiques, dans les tissus du foie et du coeur de rats traités à la 2,3,7,8-T_4CDD (Greig et coll. 1973; Buu-Hoi 1973; Khera et Ruddick 1973). Kimbrough et coll. (1977) ont observé des effets similaires chez des lapins traités, par voie cutanée, par de la 2,3,7,8-T_4CDD. Green et coll. (1977) ont noté une plus grande fréquence de bris de chromosomes dans la moelle osseuse de rats; ces auteurs ont cependant souligné que les résultats obtenus n'étaient que partiellement positifs comparativement à ceux obtenus avec d'autres agents responsables de ces phénomènes. La dose minimum de 2,3,7,8-T_4CDD ayant un effet était de 4 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ chez les rates et de 2 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ chez les les rats. Green et Moreland (1975) ont cependant signalé, lors d'un essai antérieur, que les 2,3,7,8-T_4CDD, D_2CDD et dibenzo-ρ-dioxine (non chlorée) ne présentaient aucun pouvoir d'induction d'aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse des rats mâles.

Czeizel et Kiraly (1976) ont noté une fréquence plus élevée de types de chromatides et d'aberrations chromosomiques instables chez les ouvriers travaillant à la production d'herbicides (2,4,5-TE[α] et Buminol). Les procédés utilisés pour la préparation de ces herbicides favorisaient la formation de PCDD et la contamination du produit par la 2,3,7,8-T_4CDD variait de 0.1 à 0.55 mg.kg^{-1}.

Il est peu probable, si l'on se base sur les données disponibles, que les PCDD aient le pouvoir de provoquer des mutations bactériennes ou d'être responsables d'aberrations chromosomiques. Les données portant sur ces effets sont variables, mais la majorité des études effectuées avec le plus de soin ont donné des résultats négatifs.

5.6 IMMUNOTOXICITE

Une atrophie du thymus et une diminution de l'activité d'autres tissus lymphatiques (rate, ganglions lymphatiques et moelle osseuse) sont des phénomènes couramment observés chez une large gamme d'espèces d'animaux intoxiqués par certains PCDD ou composés apparentés. Vos et coll. (1978) ont émis l'hypothèse que l'atrophie du thymus induite par la 2,3,7,8-T_4CDD pouvait être liée à une diminution de la production d'hormones par les cellules épithéliales du thymus. On n'a cependant noté aucune disparition de l'atrophie du thymus par l'action de la 2,3,7,8-T_4CDD chez des souris traitées par ce produit, de par le lait des mères, qui recevaient des injections quotidiennes de thymosine. D'autres études effectuées par Van Logten et coll. (1980) ont montré que la surrénalectomie, l'hypophysectomie et le traitement par hormone de croissance n'avaient pas d'effet sur l'atrophie du thymus provoquée par la 2,3,7,8-T_4CDD. Plusieurs études ont été effectuées dans le but de connaître l'importance de l'involution des tissus lymphatiques sur le fonctionnement du système immunitaire après traitement à la 2,3,7,8-T_4CDD. Nous évaluerons les résultats de ces études en fonction des effets des PCDD sur:

- la sensibilité des animaux aux infections bactériennes et virales;
- la fonction immunitaire cellulaire;
- la fonction immunitaire humorale;
- le système immunitaire de l'homme.

[α] 2,4,5-Trichlorophénoxyéthanol.

5.6.1 SENSIBILITE DES ANIMAUX AUX INFECTIONS BACTERIENNES ET VIRALES

Thigpen et coll. (1975) ont traité, une fois par semaine pendant quatre semaines, des souris mâles C57BL/6Jfh âgées de 4 semaines et exemptes de certains organismes pathogènes, par 0.5,1, 5, 10 ou 20 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD soit l'équivalent de 0.07, 0.14, 0.71, 1.43 ou 2.86 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ pendant 4 semaines. Une réduction appréciable du gain de poids n'a été notée que chez le groupe recevant la dose de 2.86 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$. Les doses de 0.14 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$, ou plus, administrées pendant quatre semaines et suivies par une infection par *Salmonella berne* se sont traduites par une augmentation significative de la mortalité et une réduction de l'intertervalle entre l'infection et la mort. Le traitement par la 2,3,7,8-T_4CDD n'a pas eu d'effet sur la mortalité des souris suite à l'infection par *Herpesvirus suis*. L'atrophie du thymus et une pathologie du foie apparaissaient de façon évidente aux doses de 2.86 et 1.43 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$, mais non aux doses inférieures.

Au contraire, Vos et coll. (1978) et Thomas et Hindsdill (1979) n'ont pas noté de modification de la réaction des souris traitées à la 2,3,7,8-T_4CDD après infection par *Listeria monocytogenes*. Les études de Vos et coll. (1978) avaient été conçues pour évaluer le pouvoir de phagocytose non spécifique chez les souris traitées à la 2,3,7,8-T_4CDD. La résistance des animaux à *Listeria* est due à l'action combinée de la phagocytose et de l'immunité cellulaire. L'activité de la phagocytose non spécifique peut être évaluée moins de deux jours après exposition à *Listeria* tandis que la réponse immunitaire cellulaire n'apparaît que une à deux semaines après l'exposition. Des souris Swiss mâles ont reçu 50 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD par semaine pendant quatre semaines, soit l'équivalent de 7.14 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$. Les souris ont ensuite été infectées par *Listeria* et un dénombrement cellulaire de *Listeria* viables au niveau de la rate a été effectué deux jours après l'exposition. On n'a noté aucun effet du traitement par la 2,3,7,8-T_4CDD sur les numérations de *Listeria* au niveau de la rate. Vos et coll. (1978) ont aussi trouvé que le traitement par la 2,3,7,8-T_4CDD ne réduisait pas la capacité des macrophages du péritoine à réduire le bleu de tétrazolium nitré soluble en formazan insoluble. On a conclu, en se basant sur ces données, que le traitement par la 2,3,7,8-T_4CDD n'altérait pas les fonctions des macrophages chez la souris.

Thomas et Hinsdill (1979) ont évalué les effets de *Listeria* sur la survie en 14 jours de souris de 5 à 6 semaines dont les mères avaient reçu une nourriture contenant 1, 2.5 ou 5 $\mu g.kg^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD. Aucune différence significative n'a été notée entre les souris des groupes traités à la 2,3,7,8-T_4CDD et celles des groupes témoins. Cela porte à penser que le système immunitaire cellulaire était, comme le système par macrophages, fonctionnel chez les souris exposées à la 2,3,7,8-T_4CDD, mais la durée et le niveau d'exposition étaient passablement différents de ceux utilisés par Thigpen et coll. (1975).

D'autres études portent à penser que l'accroissement de la sensibilité à l'infection par des bactéries (tel qu'observé par Thipgen et coll. 1975) chez les animaux exposés à la 2,3,7,8-T_4CDD peut être dû à une plus grande sensibilité aux endotoxines bactériennes. Vos et coll. (1978) ont étudié la sensibilité de souris traitées à la 2,3,7,8-T_4CDD à l'endotoxine de *E. coli*. Des souris Swiss de trois à quatre semaines exemptes de certains pathogènes ont reçu par gavage une fois par semaine pendant quatre semaines des doses de 0, 1.5, 5, 15 ou 50 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD (0, 0.21, 0.71, 2.14 ou 7.14 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$). Les souris ont reçu, deux jours après le dernier traitement par 2,3,7,8-T_4CDD, une injection intraveineuse d'endotoxine de *E. coli*. La mortalité a été déterminée après 48 heures. On a noté une augmentation de la sensibilité à l'endotoxine liée à la dose de 2,3,7,8-T_4CDD, même à des doses qui ne provoquaient pas une atrophie du thymus. La dose sans effet était fonction de la quantité d'endotoxine administrée. Pour 10 µg d'entoxine, la dose sans effet était de 0.71 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD, pendant quatre semaines.

Thomas et Hinsdill (1979) ont signalé des résultats semblables pour l'endotoxine lipopolysaccharide de *Salmonella typhimurium*. Lors de ces études, des souris âgées de 5 à 6 semaines dont les mères étaient exemptes de certains agents pathogènes ont reçu une nourriture contenant 1, 2.5 ou 5 $\mu g.kg^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD. Diverses doses de l'endotoxine lipopolysaccharide de *S. typhimurium* ont été injectées aux souris et la mortalité a été évaluée en une période de 14 jours. On a noté une augmentation de la mortalité liée à la dose de 2,3,7,8-T_4CDD; la dose sans effet était de 1.0 $\mu g.kg^{-1}$ dans la nourriture pour une administration de 40 µg d'endotoxine.

Oishi et Hiraga (1980) ont signalé les effets de PCDF (12% de T_4CDF et 88% de P_5CDF) et de PCDD (33% de H_7CDD et 66% de O_8CDD) sur la sensibilité de souris ICR/JCL à l'endotoxine de *E. coli*. Des souris âgées de quatre semaines recevaient, une fois par semaine, 0, 10 ou 100 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ du produit d'essai (0, 1.43 ou 14.3 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$). On a noté une augmentation de la mortalité par endotoxine de *E. coli*. liée à la dose, le mélange de PCDF s'avérant plus puissant que le mélange de PCDD, ceci probablement à cause de la présence de congénères différents dans le mélange de PCDF. Une diminution significative du poids du thymus a aussi été noté avec le mélange de PCDF (Oishi et Hiraga 1980).

Les études mentionnées plus haut montrent bien que les PCDD et les PCDF altèrent le fonctionnement du système immunitaire en ce que la sensibilité des animaux aux endotoxines bactériennes s accroît après traitement aux PCDD. La plus grande sensibilité des animaux exposés à la 2,3,7,8-T_4CDD à l'infection par *Salmonella berne* (Thigpen et coll. 1975) peut avoir eu pour cause une teneur élevée de l'organisme en endotoxine.

5.6.2 FONCTION IMMUNITAIRE CELLULAIRE

Diverses études ont été effectuées dans le but de différencier les perturbations touchant les fonctions du système immunitaire humoral (synthèse d'anticorps et teneurs en immunoglobulines) de celles du système immunitaire cellulaire (immunité de transplantation, réactions l'hypersensibilité retardée et formation en rosettes de cellules T). La transformation lymphocytaire fournit une indiction *in vitro* des fonctions immunitaires cellulaires et peut être étudiée en mesurant la blastogenèse lymphocytaire par l'évaluation de la synthèse de DNA ou de protéines *in vitro*, après activation des lymphocytes par des phytomitogènes. Il faut se rappeler que ni la transformation des lymphocytes ni la blastogenèse ne sont des mesures d'une fonction donnée ni qu'elles représentent une réponse normale *in vitro*. On pense que les phytomitogènes phytohémagglutinine et concanavaline A induisent de façon préférentielle la blastogenèse des cellules T tandis que le lipopolysaccharide de *E. coli*, le sulfate de dextran et le mitogène du phytolaque auraient une action préférentielle sur les cellules B (voir Luster et Faith (1979) pour une évaluation des modifications immunologiques).

Vos et Moore (1974) ont évalué les fonctions immunitaires cellulaires chez des rats exposés avant, ou avant et après, la naissance à de la 2,3,7,8-T_4CDD. On a administré à des rats (Fisher-344) 0, 1 ou 5 µg.kg-pc^{-1} de 2,3,7,8-T_4CDD aux jours 11 et 18 de la gestation. On a laissé certains petits à leurs mères pendant la période de la lactation tandis que ceux d'autres groupes ont été allaités par des mères non traitées. Les rats de certains groupes n'ont donc été exposés qu'avant leur naissance tandis que ceux d'autres groupes l'ont été avant et après la naissance. La transformation des cellules de la rate par la phytohémagglutinine phytomitogène, en fonction de nombre de cellules, était réduite de façon significative chez les rats exposés à la 2,3,7,8-T_4CDD après la naissance. La réponse des cellules de la rate à la phytohémagglutinine, pour l'ensemble de la rate, était réduite à 72% de la valeur témoin chez les rats dont les mères avaient été exposées à 1 µg.kg-pc^{-1} de 2,3,7,8-T_4CDD aux jours 11 et 18 de la gestation. La réponse des cellules du thymus à la phytohémagglutinine, en fonction du nombre de cellules, était réduite de façon significative chez les rats dont les mères avaient été exposées à la teneur de 5 µg et la réponse à concanavaline A était réduite de façon significative, pour l'ensemble du thymus.

Vos et Moore (1974) ont aussi étudié la réponse mitogène des lymphocytes de la rate chez des souris C57Bl/6Sch exposées à de la 2,3,7,8-T_4CDD. On a, lors d'une étude, administré pendant quatre semaines à des souris âgées de un mois des doses de 0, 1.0 5.0 ou 25 µg.kg-pc^{-1} de 2,3,7,8-T_4CDD (0, 0.14, 0.71 ou 3.57 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1}). Lors d'une deuxième étude, des souris âgées de 4 mois ont reçu les mêmes doses mais pendant une durée de six semaines. Une réponse mitogène moins importante à la phytohémagglutinine (selon le nombre de cellules et pour l'ensemble de la rate), a été notée chez les souris ayant reçu la dose de 3.57 µg.kg-pc^{-1}.d^{-1} utilisée pendant la première étude,

mais aucun effet appréciable n'a été noté lors de la deuxième étude quand le traitement a débuté à l'âge de quatre mois. Les souris du groupe ayant reçu la dose de 3.57 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ lors de la première étude ont aussi présenté des signes de toxicité par la 2,3,7,8-T_4CDD, y compris une diminution du poids de la rate. Vos et Moore (1974) en ont conclu que les rats et les souris étaient plus sensibles aux effets immunotoxiques de la 2,3,7,8-T_4CDD pendant leur développement.

Des résultats semblables obtenus avec divers mitogènes ont été signalés par Vos et coll. (1978) chez le rat, par Faith et Luster (1979) chez le rat et par Luster et coll. (1979) chez la souris et par Sharma et Gehring (1979) chez le rat. On a aussi signalé, lors de toutes ces études, une diminution du poids de la rate et du thymus chez les animaux traités à la 2,3,7,8-T_4CDD.

Thomas et Hinsdill (1979) n'ont, quant à eux, noté aucune dépression de la réponse mitogène des cellules de la rate, en fonction du nombre de cellules, isolées de souris traitées à la 2,3,7,8-T_4CDD. Ces études ont porté sur des souris Swiss Webster et la réponse mitogène des cellules de la rate au lipopolysaccharide et à la concanavaline A a été étudiée chez des jeunes dont les mères avaient reçu une nourriture contenant 0, 2.5 ou 5 $\mu g.kg^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD. Aucune diminution du poids de la rate n'a été notée.

Vecchi et coll. (1980) n'ont pas non plus noté de modification de la réponse des cellules de la rate, en fonction du nombre de cellules aux mitogènes lipopolysaccharide et à la concanavaline A chez des souris C57BL/6J traitées à la 2,3,7,8-T_4CDD. Une réduction de 30 à 50% du nombre de cellules de la rate a cependant été notée chez les souris traitées par des doses intrapéritonéales uniques de 6 ou 30 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD. La capacité de réaction cellulaire totale était donc probablement réduite par le traitement à la 2,3,7,8-T_4CDD.

Sharma et Gehring (1979) ont, au contraire, noté une effet transitoire de la 2,3,7,8-T_4CDD sur la réponse des lymphocytes aux phytomitogènes. Des souris adultes CD-1 ont été exposées pendant huit semaines à 0, 0.01, 0.1, 1.0 et 10 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD par semaine (0, 0.0014, 0.014, 0.14 et 1.4 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$). Une diminution de la réponse des lymphocytes de la rate aux phytomitogènes a été notée après quatre semaines chez les souris ayant reçu les doses de 1 et 10 µg; la réponse lymphocitaire est cependant redevenue normale chez les souris exposées après huit semaines.

Faith et Luster (1979) ont, au contraire de Sharma et Gehring (1979), signalé que la réponse des cellules du thymus de rats à la phytohémagglutinine et à la concavaline A demeurait réduite à l'âge de 120 jours et que la réponse des cellules de la rate ne redevenait normale qu'à l'âge de 270 jours. Ces rats avaient été exposés avant et après la naissance de par le traitement des mères, l'exposition à la 2,3,7,8-T_4CDD n'a cessé qu'à l'âge de 21 jours, au moment du sevrage.

Les réactions de greffes et d'hôtes de greffes ainsi que le rejet de tissus d'hétérogreffes ont aussi été étudiés afin d'évaluer les effets des PCDD sur les fonctions des cellules T. Vos et Moore (1974) ont signalé de longs temps de rejet d'hétérogreffes et une diminution des réactions des greffes, comparativement à celles des hôtes, chez des rats et des souris après exposition de la 2,3,7,8-T_4CDD. Les rats ont été exposés par l'intermédiaire du lait de leur mère. On a administré à celles-ci 5 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD aux jours 11 et 18 de la gestation et aux jours 4, 11 et 18 de la lactation ($0.71\ \mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$). Les rats exposés suite à l'utilisation de cette dose ont présenté des effets significatifs des points de vue du temps de rejet de l'hétérogreffe et des réactions greffe/hôte, les doses inférieures ne permettant d'observer aucun effet. Les souris traitées à raison de 0.14, 0.71 et 3.57 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD ont présenté une diminution de l'activité de la greffe par rapport à l'hôte. Vos et Moore (1974) ont signalé avoir utilisé un nombre constant de cellules (8×10^6 chez la souris et 5×10^6 chez le rat) pour toutes les études de réactions greffe/hôte.

Vecchi et coll. (1980) n'ont pas noté de réduction des réactions greffe/hôte, en fonction du nombre de cellules, chez des souris exposées à de la 2,3,7,8-T_4CDD. On administrait à des souris C57BL/6J âgées de 6 à 8 semaines des doses uniques de 1.2, 6 ou 30 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD. On provoquait ensuite une réaction aux splénocytes (5×10^5 splénocytes) aux jours 7 et 14 après la fin du traitement à la 2,3,7,8-T_4CDD.

Les réactions d'hypersensibilité retardée peuvent aussi servir à l'étude des fonctions immunitaires cellulaires (Luster et Faith 1979). Ces tests consistent essentiellement à traiter les animaux avec un agent immunisant afin de les sensibiliser. On administre ensuite, généralement de 7 à 14 jours plus tard, l'agent immunologique en mode topique (généralement sur l'oreille) et l'on mesure l'érythémie, l'induration ou l'accroissement de l'épaisseur de la peau. Le test radiométrique de l'oreille est souvent utilisé pour les animaux de laboratoire (voir Luster et Faith 1979).

Faith et coll. (1978) et Faith et Luster (1979) ont signalé que la 2,3,7,8-T_4CDD supprimait les réactions d'hypersensibilité retardée chez le rat. Des rats albinos Charles River ont été exposés à 5 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD au jour 18 de la gestation et, ensuite, à la même dose une fois par semaine ($0.71\ \mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$). Certains des petits ont été allaités par des femelles non traitées afin d'obtenir un groupe n'ayant subi qu'une exposition pré-natale. L'agent sensibilisant par contact

était l'oxazolone et l'on a utilisé le test radiométrique de l'oreille. On a noté une réduction de la réaction d'hypersensibilité retardée chez les groupes ayant subi une exposition pré et post-natale ou seulement une exposition post-natale.

Thomas et Hinsdill (1979) ont étudié les effets d'une exposition à la 2,3,7,8-T_4CDD sur les réactions d'hypersensibilité retardée en mesurant l'accroissement de l'épaisseur de l'oreille après sensibilisation au dinitrofluorobenzène. On a donné à des souris Swiss Webster une nourriture contenant 0, 1, 2.5 et 5.0 $\mu g.kg^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD. Une réduction appréciable de la réaction d'hypersensibilité retardée a été notée chez les petits des femelles ayant reçu la dose de 5 $\mu g.kg^{-1}$. Le test a été effectué à l'âge de 5 semaines.

5.6.3 FONCTION IMMUNITAIRE HUMORALE

Les fonctions immunitaires humorales traduisent les réactions antigènes-anticorps. McConnell et coll. (1978a) ont noté une augmentation appréciable du rapport des teneurs albumine/globuline chez des souris exposées à de la 2,3,7,8-T_4CDD, découlant surtout d'une diminution des teneurs en globuline. Cet effet apparaissait à la plus faible dose utilisée, une dose unique de 100 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$. On n'a cependant noté, au cours de la même étude, aucun effet sur les protéines sériques de cobayes exposés à de la 2,3,7,8-T_4CDD. Vos et coll. (1974) ont signalé des diminutions significatives des teneurs en α,β et γ-globulines chez des souris ayant reçu des doses non toxiques de 2,3,7,8-T_4CDD.

La synthèse d'anticorps induite par antigènes peut être étudiée par l'essai des plaques d'anticorps qui permet de faire une évaluation des cellules plasmatiques secrétant des anticorps. Des globules rouges de moutons sont fréquemment utilisés pour stimuler les cellules plasmatiques sécrétant des anticorps mais des lipopolysaccharides peuvent aussi être utilisés (voir Luster et Faith 1979).

Thomas et Hinsdill (1979) ont observé que des petits de souris dont la nourriture contenait 5 $\mu g.kg^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD présentaient un nombre réduit de cellules formant des plaques par gramme de rate et par 10^6 cellules viables de rate lors d'essais avec érythrocytes de moutons. Vecchi et coll. (1980) ont observé une réaction semblable chez des souris traitées par une dose unique de 1.2 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD. La réduction du nombre de cellules formant des plaques par unité de masse de rate et par 10^6 cellules de rate apparaissait encore chez des souris 42 jours après une seule exposition à la 2,3,7,8-T_4CDD. Vecchi et coll. (1980) ont aussi noté une diminution du nombre de cellules formant des plaques chez des souris exposées à la 2,3,7,8-T_4CDD immunisées par lipopolysaccharide de pneumocoques de type III.

Faith et coll. (1978), au contraire des chercheurs mentionnés plus haut, n'ont pas observé d'effet du traitement par 2,3,7,8,T_4CDD sur la capacité de rats albinos Charles River à produire des anticorps en réaction à l'albumine sérique de boeuf. Ces rats avaient pour mères des femelles ayant reçu une dose de 5 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD au jour 18 de la gestation et aux jours 0, 7 et 14 de la lactation (environ 0.71 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD). D'autres études effectuées par Faith et Luster (1979) ont montré que la production d'anticorps de rats exposés à de la 2,3,7,8-T_4CDD, *in utero* et pendant la période de lactation, était normale aux âges de 35, 128 et 270 jours.

5.6.4 LE SYSTEME IMMUNITAIRE CHEZ L'HOMME

Nous disposons de très peu de données sur l'évaluation de l'immunotoxicologie des PCDD. Nous savons cependant que Pocchiari et coll. (1979) ont effectué une enquête épidémiologique portant sur 45 enfants, âgés de 3 à 7 ans, de la zone A de l'accident survenu à Seveso. Vingt-et-un de ces enfants souffraient de chloracné. On a déterminé les teneurs en immunoglobulines sériques et en compléments circulants, les réponses lymphocytaires à la phytohémagglutinine et au mitogène du phytolaque, les pourcentages de lymphocytes T et B et les réponses lymphocytaires aux héténo-antigènes. On n'a donné aucune différence significative entre les enfants exposés et ceux non exposés d'une population témoin, ceci lors de 4 examens effectués pendant la première année suivant l'accident de Seveso (Pocchiari et coll. 1979).

5.6.5 CRITIQUE

Comme le montre notre examen des communications sur l'immunotoxicologie des PCDD et composés apparentés, les résultats obtenus par les chercheurs sont souvent contradictoires. Il est évident que les diverses populations de lymphocytes obtenues d'animaux exposés à des PCDD présentent une variabilité considérable quant à leurs réponses aux phytomitogènes. La plus grande partie de la variation notée a trait aux résultats obtenus par des laboratoires différents ou des techniques d'essai différentes. Certains chercheurs ont, de façon constante, noté une réduction de la réponse mitogène des lymphocytes des animaux exposés à la 2,3,7,8-T_4CDD tandis que ce n'est pas le cas pour d'autres.

L'âge des animaux exposés et la dose de PCDD utilisée sont des variables critiques. De plus, il peut y avoir des différences marquées entre les réactions aux PCDD selon qu'il s'agisse d'espèces ou de lignées différentes. Ces variables, et la voie d'administration, rendent impossible l'obtention de conclusions définitives quant aux effets des PCDD sur la réponse des lymphocytes aux divers mitogènes.

On ne peut non plus tirer de conclusions portant sur les effets des PCDD sur le système immunitaire humoral. La réponse des anticorps à certains antigènes semble être nettement altérée par les PCDD tandis qu'elle ne l'est pas quand il s'agit d'autres antigènes. Cela pourrait s'expliquer par des différences au niveau des mécanismes de production d'anticorps à partir d'antigènes différents et donc par des différences de la réponse aux PCDD.

Les données indiquent, dans leur ensemble, que certaines PCDD ont un effet sur le système immunitaire. Les animaux exposés aux PCDD semblent être plus sensibles aux endotoxines bactériennes et les réactions d'hypersensibilité retardée sont généralement réduites. Il n'a pas été démontré que le système immunitaire était affecté à des niveaux d'exposition qui ne produisent pas d'autres effets toxiques apparents. De fait, la présence ou l'absence d'autres effets toxiques pourraient être responsable de la variabilité notée pour les données immunotoxicologiques sur les PCDD. Sharma et Gehring (1979) ont conclu à l'absence d'effets immunologiques décelables aux doses de 2,3,7,8-T_4CDD se traduisant aussi par l'absence d'autres signes de toxicité.

5.7 MECANISMES DE TOXICITE

5.7.1 ETUDES DES MECANISMES

Le phénomène le plus important couramment noté chez les animaux après exposition à des teneurs létales de 2,3,7,8-T_4CDD est une perte de poids progressive s'accompagnant d'un état de débilité devenant de plus en plus important et se traduisant par la mort après quelques semaines. Ceci a porté certains chercheurs à penser que la 2,3,7,8-T_4CDD altérait certains processus fondamentaux au niveau cellulaires, le tout se traduisant par un dysfonctionnement des cellules.

Neal et coll. (1979) ont résumé les résultats de plusieurs études où l'on avait tenté de définir le ou les processus altérés par la 2,3,7,8-T_4CDD. Il semblait y avoir absence d'effet sur la synthèse du DNA, la respiration mitochondrienne ainsi que sur le métabolisme des protéines et des lipides. La 2,3,7,8-T_4CDD n'avait que peu d'effets sur la croissance cellulaire.

Bastomsky (1977) a noté que la 2,3,7,8-T_4CDD faisait augmenter l'excrétion biliaire de la thyroxine par un facteur de plusieurs fois ainsi que les teneurs sériques de thyrotropine et l'absorption de ^{131}I par la thyroïde. Le traitement par la tri-iodothyroxine avait pour effet d'accroître la survie de souris traitées par la 2,3,7,8-T_4CDD mais ce produit finissait par être mortel même avec le traitement à la tri-iodothyroxine (Neal et coll. 1979). Des études ultérieures ont porté à penser que l'accroissement du temps de survie était dû à une plus importante ingestion de nourriture chez les souris traitées à la tri-iodothyroxine.

Il est donc peu probable que les effets primaires de la 2,3,7,8-T_4CDD aient porté sur l'induction d'anomalies touchant les fonctions endocrines thyroïdiennes même si la symptomatologie de la toxicité par la 2,3,7,8-T_4CDD ressemble à celle de l'hypothyroïdisme.

Neal et coll. (1979) ont entrepris une série d'études portant sur les relations possibles entre la toxicité par la 2,3,7,8-T_4CDD et les fonctions endocrines surrénaliennes. Ces recherches étaient basées sur l'hypothèse voulant que la réduction des tissus lymphoïdes provoquée par la 2,3,7,8-T_4CDD puisse être liée à des effets cataboliques connus des glucocorticoïdes sur les tissus lymphatiques. On a émis l'hypothèse que la 2,3,7,8-T_4CDD stimulait les hydroxylases stéroïdes surrénaliennes et éliminait la régulation par rétro-action de la synthèse des stéroïdes par l'ACTH (hormone adrénocorticotrophe). Les enzymes hydroxylases sont liées aux oxydases à fonction mixte et donc au cytochrome P-450. La 2,3,7,8-T_4CDD est un puissant stimulant de l'AHH, qui est l'une des oxydases à fonction mixte. On a donc entrepris des études afin d'évaluer les effets de la 2,3,7,8-T_4CDD sur les teneurs en glucocorticoïdes circulants et la toxicité de la 2,3,7,8-T_4CDD a été évaluée chez des rats surrénalectomisés.

La 2,3,7,8-T CDD a eu pour effet de faire décroître les teneurs en glucocorticoïdes sanguins pendant les quatre jours suivant le traitement mais, au jour 14, les teneurs avaient augmenté à deux fois la valeur d'avant le traitement. La surrénalectomie a eu pour effet d'accroître la mortalité par 2,3,7,8-T_4CDD plutôt que de protéger des effets de la dioxine (Neal et coll. 1979). Ces données, ainsi que celles résultant d'autres études, montrent que la 2,3,7,8-T_4CDD n'agit pas, au niveau primaire, par altération des fonctions des stéroïdes surrénaliens.

Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse que la 2,3,7,8-T_4CDD pouvait nuire à l'absorption des matières nutritives à partir du tractus gastro-intestinal. Cette hypothèse étant basée sur la diarrhée générale notée chez les animaux intoxiqués à la 2,3,7,8-T_4CDD et sur les lésions du tractus gastro-intestinal notées chez les primates non humains et les cobayes exposés à la 2,3,7,8-T_4CDD. Neal et coll. (1979) ont signalé que la production de $^{14}CO_2$ chez des cobayes exposés à la 2,3,7,8-T_4CDD par administration orale de glucose, alanine et acides gras marquées au ^{14}C ne différait pas de façon significative de celle notée chez les témoins. La 2,3,7,8-T_4CDD n'altérait donc pas de façon générale l'absorption de ces matières nutritives et diverses voies de leur métabolisme semblaient normales.

Une autre façon de connaître les mécanismes primaires de la toxicité de la 2,3,7,8-T_4CDD a consisté à rechercher les mécanismes des diverses actions biochimiques de la 2,3,7,8-T_4CDD. Cette approche pourrait permettre de trouver un dénominateur commun aux effets de la 2,3,7,8,-T_4CDD pouvant expliquer les effets toxiques observés.

L'induction des enzymes AHH et acide α-aminolévulinique-synthétase par la 2,3,7,8-T_4CDD a, pour plusieurs raisons, été la première cible de ces études. Tout d'abord, on a montré que la 2,3,7,8-T_4CDD induisait l'activité de l'AHH chez une large gamme d'espèces et de tissus. Deuxièmement, l'induction de l'AHH présente une relation quantitative avec la dose de 2,3,7,8-T_4CDD. Troisièmement, il existe une bonne corrélation entre la toxicité des congénères des PCDD et les hydrocarbures aromatiques chlorés apparentés et leur puissance comme inducteurs de l'AHH.

Le 3-méthylcholanthrène est, pour son pouvoir d'induction de l'AHH, considéré comme un hydrocarbure polyaromatique type. La 2,3,7,8-T_4CDD induit l'activité de l'AHH du foie et du rat d'une façon semblable à celle du 3-méthylcholanthrène, mais elle est 3 x 10^4 fois plus puissante. Ce phénomène a incité Poland et ses collaborateurs (voir Poland et Glover 1980) à étudier les effets de la 2,3,7,8-T_4CDD sur l'induction de l'AHH chez des lignées homozygotes de souris que l'on savait réagir (C57BL/6J) ou non réagir (DBA/2J) au 3-méthylcholanthrène. Il s'est avéré que la 2,3,7,8-T_4CDD induisait l'AHH chez les deux lignées et que, de plus, le cytochrome P-448 induit par la 2,3,7,8-T_4CDD ou le 3-méthylcholanthrène chez les souris sensibles présentait les mêmes produits génétiques chez les deux lignées. Ils ont aussi trouvé que les souris de la lignée non sensible au 3-méthylcholanthrène possédaient les mécanismes génétiques nécessaires à l'expression de l'activité de l'AHH. mais qu'elles ne reconnaissaient pas le 3-méthylcholanthrène comme un signal d'induction.

Poland et Glover (1980) ont émis l'hypothèse que le site récepteur de l'induction de l'AHH présentait une moins grande affinité pour le 3-méthylcholanthrène et que la 2,3,7,8-T_4CDD pouvait, à cause de sa grande puissance, saturer le système récepteur des souris non sensibles au 3-méthylcholanthrène. Cette hypothèse a été vérifiée chez trois lignées de souris sensibles au 3-méthylcholanthrène et trois lignées non sensibles. Les données obtenues indiquent un décalage vers la droite de la courbe dose-réponse pour 2,3,7,8-T_4CDD-AHH et une différence de 10 fois pour la DE_{50} (Poland et Glover 1980), soit un site récepteur commun chez les deux lignées et une moins grande affinité pour la 2,3,7,8-T_4CDD chez les lignées non sensibles.

On a ensuite entrepris des études dans le but d'identifier et de quantifier un système récepteur présentant une grande affinité pour la 2,3,7,8-T_4CDD. On a, lors d'une série d'expériences (voir Poland et Glover 1980), identifié une composante présentant une grande affinité de liaison avec la 2,3,7,8-T_4CDD dans le cytosol du foie.

De plus,

1) Les souris sensibles au 3-méthylcholanthrène présentaient un plus grand degré de liaison entre la 2,3,7,8-T_4CDD et le cytosol du foie que les souris non sensibles.
2) L'affinité de liaison relative des diverses congénères de PCDD présentait une corrélation avec la capacité d'induire l'activité de l'AHH, ainsi qu'avec la toxicité relative chez l'animal.
3) D'autres composés inducteurs de l'activité de l'AHH, comme le 3-méthylcholanthrène, le benzo(a)pyrène, les PCDF et la β-naphtoflanone, étaient en concurrence pour les sites récepteurs de fixation tandis que les composés induisant d'autres types d'activité d'oydase à fonction mixte, comme le phénobarbital et le DDT, n'étaient pas en concurrence pour ces sites (Poland et Glover 1980).

Carlstedt-Duke et coll. (1978) ont isolé le récepteur globuline de la 2,3,7,8-T_4CDD et ensuite trouvé que les tissus du thymus et du poumon étaient ceux où l'on trouvait les concentrations les plus élevées, venaient ensuite ceux du foie et du rein, alors qu'il était impossible de déceler des récepteurs de la 2,3,7,8-T_4CDD dans le pancréas, les surrénales ou la prostate ventrale. D'autres hydrocarbures polyaromatiques comme les PCDF, les azobenzènes, les azoxybenzènes et les PCB, se font aussi concurrence pour les sites récepteurs de fixation dans le même ordre d'importance que celui de leur pouvoir à induire l'activité de l'AHH. Des études récemment effectuées par Poland et ses collaborateurs (voir Poland et Glover 1980) ont montré que le récepteur de la 2,3,7,8-T_4CDD était responsable de l'absorption, de la fixation et du transport de la 2,3,7,8-T_4CDD vers le noyau.

On a montré que le 3-méthylcholanthrène et la 2,3,7,8-T_4CDD étaient inducteurs de l'acide α-aminolévulinique-synthétase, de la UDP-glucuronyle-transférase, de la glutathion-s-transférase β, de l'aldéhyde-déshydrogénase, de la DT-diaphorase et de l'ornithine-décarboxylase. On a récemment montré que le locus responsable de l'expression génétique de l'acitivité de l'AHH par le 3-méthylcholanthrène était aussi celui de la régulation de l'expression génétique des enzymes induites par la 2,3,7,8-T_4CDD (Thorgeirsson et Nebert 1977).

L'identification du récepteur de fixation de la 2,3,7,8-T_4CDD comme responsable de l'induction de l'AHH et d'autres enzymes et la preuve du besoin de ce récepteur pour le transport de la 2,3,7,8-T_4CDD vers le noyau ont amené Poland et Glover (1980) à postuler que "la toxicité des hydrocarbures aromatiques chlorés a pour intermédiaire le récepteur..., le complexe ligand récepteur comme une batterie de gènes et l'expression, ou la répression, d'un ou de plusieurs de ces gènes se traduit par le syndrome toxique observé".

Pour vérifier cette hypothèse, on a effectué des expériences qui ont permis de démontrer que l'involution du thymus et des effets tératogènes (division palatine) ayant pour cause de la 2,3,7,8-T CDD correspondaient à la ségrégation du locus Ah chez les souris sensibles (C57BL/6J) et non sensibles (DBA/2J), les hybrides de ces deux lignées présentant une sensibilité intermédiaire quant aux effets de la 2,3,7,8-T_4CDD sur l'involution du thymus et l'apparition de la division palatine (Poland et Glover 1980). Il semble donc que la sensibilité d'animaux à au moins deux effets toxiques liés aux PCDD soit génétiquement dépendante et présente un mode de ségrégation semblable à celui de la sensibilité de l'AHH à l'activation par des PCDD. On a aussi montré que l'activation de l'AHH réagissait à divers congénères de PCDD d'une façon correspondant à l'importance du pouvoir de ceux-ci à engendrer des effets toxiques aigus chez la souris et le cobaye (McConnell et coll. 1978a).

L'effet de la 2,3,7,8-T_4CDD a aussi été directement lié à la carence en vitamines. Des rats ayant reçu une seule injection de 10 $\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD semblaient incapables d'emmagasiner le rétinol dans le foie tandis que le régime enrichi de vitamine se traduisait par une augmentation des concentrations de vitamine A dans le foie des témoins (Thunberg et coll. 1979). Après 56 jours les rats du groupe traité présentaient une teneur hépatique en vitamine A inférieure d'environ 70%. Les concentrations sanguines de la vitamine fluctuaient de façon marquée comparativement aux témoins. Cette relation a ensuite été liée à l'activité de la UDP-glucuronosyle-transférase, une enzyme jouant un rôle direct dans le catabolisme de la vitamine A (Thunberg et Ahlborg 1980).

Il est intéressant de noter que les symptômes de l'intoxication par les PCDD sont fortement semblables à ceux de la carence en vitamine A, ce qui indique certains traits communs de leur mode d'action (Tableau 5-5; Thunberg et coll. 1980). La vitamine A commande la formation de l'os et la différenciation des cellules épithéliales dans tout l'organisme. Un trouble au niveau de l'épithélium découlant d'une carence en vitamine A se traduit par des symptômes très apparents comme de l'atrophie testiculaire (épithélium germinal), un avortement (revêtement de l'utérus), une formation anormale des oeufs (revêtement de l'oviducte), une perte de poids (épithélium intestinal), des lésions du tractus gastro-intestinal (épithélium intestinal, revêtement de l'estomac) et le colmatage de glandes situées dans la peau (épithélium des canaux). Plusieurs chercheurs ont noté la similitude de la chloracné et de la kératinose dermique causée par une carence en vitamine A (Tableau 5-5).

Il est intéressant de se rappeler (section 4.3.2) que les signes et symptômes de l'intoxication par les PCDD sont très semblables à ceux décrits pour la carence de vitamine A et que d'autres symptômes, comme l'hirsutisme, découlent d'une différenciation anormale de l'épithélium. D'autres similitudes présentent aussi de l'intérêt (voir Wolf 1980). Le rétinol est transporté par une protéine de liaison et une pré-albumine plasmatique. La vitamine A stimule les fonctions immunitaires humorales et cellulaires et le foie règle les teneurs en vitamine A circulant dans le sang.

Tableau 5-5. Signes courants de la carence en vitamine A (Moore 1957; WHO 1976) qui sont aussi caractéristiques de l'intoxication par la 2,3,7,8-T_4CDD (d'après Thunberg et coll. 1980).

Anomalie de croissance et cachexie générale	Buu-Hoi (1972) Gunningham et Williams (1972) Greig et DeMatteis (1973) Kociba et coll. (1976) McConnell et coll. (1978a)
Kératose	Goldmann (1973)
Acné	Jirasek et coll. (1974) May (1973) Oliver (1975) Schwetz et coll. (1973)
Lésions et infections de l'épithélium	Greig et coll. (1973) Thigpen et coll. (1975)
Immunosuppression	Vos et coll. (1974) Vos et coll. (1978)
Lésions du squelette	McConnell et coll. (1978a)
Lésions du système nerveux ou symptômes neurologiques	Oliver (1975)
Anomalies de la reproduction	McConnell et coll. (1978b) Murray et coll. (1979)
Tératogenèse	Courtney et coll. (1970) Courtney et Moore (1971) Moore et coll. (1973) Neubert et coll. (1973)

La vitamine A et la 2,3,7,8-T_4CDD ont des effets antagonistes; la 2,3,7,8-T_4CDD induit l'acitivité de l'AHH tandis que la vitamine A a un effet dépresseur sur l'induction enzymatique (Thunberg et coll. 1980; Kohl et Rüdigen 1980). On considère l'épuisement des stocks de vitamine A noté lors de l'intoxication par T_4CDD comme résultant d'un processus de mise en liberté visant à lutter contre l'importance induction enzymatique provoquée par la 2,3,7,8-T_4CDD. Les raisons de ce phénomène ne sont pas connues avec précision, mais comme l'intoxication par les T_4CDD est semblable à l'hypothyroïdisme (voir p. 135), les T_4CDD pourraient bien simuler une fonction d'un mécanisme homéostatique naturel faisant appel à la vitamine A et à la thyroxine (Bhat et Cama 1979).

Nous connaissons les corrélations entre l'intoxication par les PCDD et le catabolisme des stéroïdes hormonaux, l'induction d'enzymes, la disponibilité de vitamines et les effets sur le système immunitaire, mais nous ne connaissons par le lien entre ces corrélations et la cause de la mort chez les animaux intoxiqués de façon aiguë et l'apparition de la toxicité chronique et des effets carcinogènes ayant pour cause les PCDD.

5.7.2 CRITIQUE

La connaissance des mécanismes de toxicité des PCDD a fait des progrès importants durant la dernière décennie. Une assez bonne corrélation a pu être démontrée entre la toxicité aiguë des divers congénères de PCDD, leurs pouvoirs respectifs comme inducteurs de l'activité de l'AHH et la ségrégation génétique de cette activité avec le locus Ah et avec la sensibilité de lignées pures de souris aux effets toxiques de la 2,3,7,8-T_4CDD et de certains autres congénères. On a aussi découvert une protéine récepteur de la 2,3,7,8-T_4CDD dans le cytosol et démontré que la 2,3,7,8-T_4CDD et d'autres PCDD apparentées se faisaient concurrence pour la fixation sur ce récepteur. De plus, l'affinité de liaison de la 2,3,7,8-T_4CDD pour le récepteur du cytosol coïncide avec la ségrégation génétique du locus Ah et avec la sensibilité de lignées pures de souris (involution du thymus et formation de division palatine) aux effets toxiques de la 2,3,7,8-T_4CDD.

Les relations de structure et d'activité notées pour l'AHH et d'autres enzymes induites portent à penser que la substitution par le chlore aux positions 2,37 et 8 permet d'obtenir les congénères les plus actifs, donc les PCDD les plus toxiques. L'hypothèse des relations structure-activité (section 4.3.4.2) n'a jamais fait l'objet de tests suffisants quant à la prévision de la toxicité, à savoir qu'aucun congénère possédant au moins trois chlores non substitués aux positions 2,3,7 et 8 n'a fait l'objet d'essais de létalité aiguë ou a été testé pour d'autres effets toxiques. Il existe huit congénères possédant des chlores aux quatre positions 2,3,7 et 8 et quinze autres congénères possédant trois chlores en ces positions (Tableau 5-6). Tous les

Tableau 5-6. Congénères de PCDD à substitutions aux quatre positions 2,,3,7 et 8 (A) et à trois des positions 2,3,7 et 8 (B).

A	B
2,3,7,8-T_4[α]	2,3,7-T_3[α]
1,2,3,7,8-P_5[α]	1,2,3,7-T_4
1,2,3,4,7,8-H_6[α]	1,2,3,8-T_4[α]
1,2,3,6,7,8-H_6[α]	1,2,7,8-T_4
1,2,3,7,8,9-H_6[α]	1,3,7,8-T_4[α]
1,2,3,4,6,7,8-H_7[α]	1,2,3,4,7-P_5
1,2,3,4,6,7,9-H_7[α]	1,2,3,6,7-P_5
1,2,3,4,6,7,8,9-O_8[α]	1,2,3,6,8-P_5
	1,2,3,7,9-P_5
	1,2,3,8,9-P_5
	1,2,4,7,8-P_5[α]
	1,2,3,4,6,7-H_6
	1,2,3,4,6,8-H_6
	1,2,3,6,7,9-H_6[α]
	1,2,3,6,8,9-H_6

[α] Congénères de PCDD pour lesquels nous disposons de certaines données toxicologiques, voir le Tableau 1-2.

congénères ayant fait l'objet d'essais de létalité font partie de l'une de ces catégories et seulement 13 des 23 PCDD pouvant présenter un très important pouvoir létal ont fait l'objet d'essais de toxicité. Chez les congénères testés, l'induction de l'AHH des cellules d'hépatomes de rats s'avère généralement un bon directeur du pouvoir létal relatif. Il y a cependant des exceptions dignes de mention. Ainsi, la 1,2,4,7,8-P_5CDD ne devrait pas, si l'on se base sur l'induction de l'AHH, être aussi létale que la O_8CDD ou la 2,3,7-T_3CDD, mais il s'avère qu'elle l'est beaucoup plus pour les cobayes que ces deux autres composés.

Il est important que l'on poursuive les travaux dans ce domaine afin d'accroître nos connaissances des mécanismes de toxicité des PCDD. Le Groupe d'experts sait que plusieurs groupes de chercheurs, tant au Canada qu'à l'étranger, travaillent dans ce domaine et pense que l'on devrait encourager leurs travaux. Il est impensable, du point de vue pratique, de faire l'évaluation du grand nombre de congénères des PCDD en faisant appel à divers systèmes d'essai. La connaissance du mécanisme de toxicité des PCDD devrait permettre de choisir et d'utiliser d'autres paramètres importants pour le mécanisme d'action, afin de déterminer les toxicités relatives des divers congénères des PCDD. Ces processus a en grande partie été complété en utilisant l'induction de l'AHH comme paramètre comparatif pour les congénères des PCDD. Une connaissance plus complète de la relation entre l'activité de l'AHH et les effets toxiques des PCDD, surtout ceux ne portant pas sur les réactions de létalité aiguë, s'avère cependant nécessaire comme pré-requis à l'utilisation de ce type d'information, pour l'évaluation des risques.

6.0 EXPOSITION

6.1 INTRODUCTION

Comme le montre le chapitre 2, l'apport des divers congénères de PCDD dans l'environnement de l'Amérique du Nord est considérable, d'où leur présence dans diverses matrices, y compris les aliments. Si l'on peut douter de la précision, de la justesse et de la structure réelles des isomères cités dans presque tous les rapports (voir CNRC 1981a), on ne peut pas ignorer les dangers encourus. Il y a beaucoup de circonstances où il est raisonnable de soupçonner que des Canadiens sont exposés à des quantités importantes de PCDD. Dans ce chapitre, nous évaluerons nos connaissances des lieux où les Canadiens peuvent être exposés aux PCDD ainsi que les niveaux d'exposition.

Les études toxicologiques suggèrent que ce ne sont pas tous les congénères (peut-être seulement 30%) qui sont potentiellement très dangereux (Tableau 1-2, 5-8). En fin de compte c'est l'exposition (c'est-à-dire la quantité reçue dans un laps de temps) à laquelle une personne est soumise et non seulement la présence de PCDD qui est importante. Pour plus de clarté, nous envisageons l'exposition sous deux aspects, le mode, c'est-à-dire l'activité ou le rapport avec les matrices conduisant à l'exposition, et la voie, à savoir la façon selon laquelle le contaminant pénètre dans l'organisme.

6.2 VOIES D'EXPOSITION

6.2.1 VOIE CUTANEE - CONTACT DERMIQUE

Il est probablement impossible d'évaluer avec un certain degré de certitude les quantités de PCDD auxquelles nous sommes exposés de façon dermique lors de l'utilisation de matériaux contaminés à cause de la variation des quantités utilisées et de la diversité des pratiques hygiéniques.

Afin de se faire une idée du problème, on pourrait envisager le déversement de un gramme (≈1 mL) d'herbicide ou de préservateur pour bois contaminé par 1 $mg.kg^{-1}$ de PCDD. L'efficacité du processus serait, dans le cas des PCDD, vraisemblablement similaire à celle observée pour les autres hydrocarbures chlorés de faible volatilité. Le groupe spécial d'étude sur l'exposition professionnelle aux pesticides (TGOEP 1974) a trouvé que, lorsque ces composés chimiques sont répandus sur l'avant-bras à raison de 4 à 2000 $\mu g.cm^{-2}$, l'efficacité de leur absorption varie de 3 à 15%, mais est en général de 7 à 10%. En acceptant une efficacité d'absorption de 10% pour les PCDD, chaque gramme de P_5CP répandu sur l'avant-bras pourrait causer l'absorption d'une dose de 0.1 µg de PCDD

pour chaque $mg.kg^{-1}$ présent dans la formule employée. L'efficacité réelle serait fonction de la nature de la formule, de la région anatomique exposés ainsi que du vêtement la recouvrant, alors que la dose totale dépendrait de la fréquence d'exposition.

En adoptant le scnénario du "pire cas" l'épandage aérien de 2,4,5-T contenant 0.1 $mg.kg^{-1}$ de 2,3,7,8-T_4CDD (le maximum permis)[α] à un taux de 5 $kg.ha^{-1}$ causerait chaque fois l'exposition directe (tête, cou et bras nus) d'une personne de 70 kg à environ 70 ng de 2,3,7,8-T_4CDD (1 $ng.kg\text{-}pc^{-1}$) (CNRC 1978). Le CNRC (1978) a de plus souligné que l'exposition réelle à laquelle les gens seraient soumis dans les champs est probablement inférieure à cause de facteurs d'atténuation comme coup de vent, inefficacité d'absorption, etc. A l'aide d'un scénario semblable du "pire cas", le CNRC (1978) a estimé l'exposition à environ 1 $mg.kg\text{-}pc^{-1}$ pour chaque kilogramme de 2,4-D épandu par hectare. Si la formule était contaminée par 1 $\mu g.kg^{-1}$ de PCDD, la dose associée de PCDD serait de l'ordre de 0.001 $ng.kg\text{-}pc^{-1}$ pour chaque $kg.ha^{-1}$ de 2,4-D épandu. Il faut souligner le fait (CNRC 1978) que ces aperçus ne sont pas "des estimations de dangers réels dans le milieu", mais des exemples grossiers des limites supérieures d'exposition possible. De toute évidence, étant donnée l'ordre de grandeur de ces chiffres, on a besoin d'une définition plus précise de l'exposition.

Les exemples fournis peuvent être qualifiés d'exposition dermique primaire, c'est-à-dire celle qui se produit immédiatement durant l'usage de produits contaminés. Il sera aussi nécessaire d'évaluer l'importance de l'exposition dermique secondaire, c'est-à-dire celle à laquelle on est soumis par contact avec des matériaux traités (p. ex. bois, végétation, etc.). A notre avis, étant donné les renseignements publiés, il n'y a pas de façon justifiable d'évaluer l'importance relative de cette voie. Il se pourrait que les enfants, à cause de leur grande activité, viennent plus souvent que les adultes en contact avec des matériaux traités, p. ex. plate-forme, gazon, etc. Les doses absorbées par des groupes critiques de cette sous-population méritent plus d'attention.

6.2.2 VOIE ALIMENTAIRE - ALIMENTS

Des études générales des niveaux ambiants de PCDD dans les aliments canadiens ou ceux provenant d'autres pays ne sont pas disponibles. Les rapports de niveaux relativement faibles de PCDD dans certains échantillons de gras de boeuf (E.-U), de poisson (lac Ontario), de foie de poulet (Canada) et de gélatine (E.-U.) démontrent le besoin d'un examen soigné des dangers associés à cette voie. Le Tableau 6-1 contient des

---

[α] Voir Appendice III.

détails sur les rapports limités concernant les niveaux de PCDD dans les aliments. Pour des renseignements supplémentaires, on renvoie le lecteur aux revues détaillées de Jones (1981), de Young (1980) et de Reggiani (1981).

Notre connaissance présente du problème suggère qu'il y a au moins six modes de pénétration des PCDD dans notre alimentation demandant par conséquent un examen plus approfondi:

1. Accumulation dans les milieux aquatiques à la façon des PCB et du DDT;

2. Déversement accidentel de liquides contaminés, etc. dans les aliments pour l'humain ou les animaux pendant le traitement, l'expédition, etc.;

3. Utilisation agricole ou maraîchère de produits ou de sous-produits de bois traité;

4. Utilisation de résidus de bois traité dans l'industrie du papier et utilisation possible de ces produits contaminés dans l'industrie alimentaire;

5. Utilisation d'herbicides contaminés par des PCDD;

6. Formation dans les aliments pendant le processus de cuisson.

L'importance relative de chaque mode spécifique reste à prouver. Le potentiel d'accumulation des homologues supérieurs de PCDD est relativement grand (voir section 3.5) et suit le modèle observé pour les autres hydrocarbures chlorés persistants comme le DDT et les PCB. Si des quantités suffisantes de PCDD pénètrent le milieu aquatique, les analyses doivent inclure les mollusques et les poissons que l'on consomme. Les résultats rapportés jusqu'ici (Tableau 6-1, Appendice I) ne suffisent pas à décrire l'étendue du problème, s'il en existe un. Le régime quotidien moyen au Canada contient environ 14 g de poisson par jour (Tableau 6-1). Si cet aliment contenait 1 $ng.kg^{-1}$, environ la limite actuelle de détection, un Canadien moyen ingérerait, à peu près, 0.02 g ou 0.0003 $pg.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$. Ces valeurs ne représentent pas l'ingestion réelle par le groupe critique, c'est-à-dire ceux dont l'alimentation est pricipalement constituée de poisson. On a estimé qu'une ration moyenne de poisson est de l'ordre de 120 g (Morrison 1971). L'ingestion correspondante serait de 2 $pg.kg\text{-}pc^{-1}$ pour chaque $ng.kg^{-1}$ de PCDD dans l'aliment.

La possibilité d'exposition accidentelle est mise en évidence par le cas de la contamination d'aliments pour le bétail par suite du nettoyage inadéquat des wagons de chemin de fer contaminés par du P_5CP (Jones 1981).

Tableau 6-1. Résidus réels et potentiels de PCDD associés à l'alimentation, y compris la consommation canadienne, et estimation des concentrations possiblement permissibles de PCDD.

	PCDD ($ng.kg^{-1}$)							Consommation[a] quotidienne approx. au Canada	Concentration[c] pratiquement sûre prédite	
	Nombre Echantillons	Positifs	Limite de détection	Plage détectée	Isomère ou homologue	Commentaires	Référence	$g.d^{-1}$	$ng.kg^{-1}$	
									A	B
Bétail										
Gras	85	2	10	20-60	T_4CDD	2,3,7,8 présumées pâturages présumément traités ou non au 2,4,5-T				
Foie	43	0				Programme d'assurance de la qualité Plan (I) d'exécution pour la dioxine	Harless et coll. (1980)	5[f]	14000	1.0
Lait	25	0	1		T_4CDD		Mahle et coll. (1977)	430	160	0.01
	10	9	32	59-7900	T_4CDD	Seveso 1976	Fanelli et coll. (1980a)			
	>200	6	32 ± 19	18-32	T_4CDD	Seveso 1978. Toutes à l'extérieur de la zone R, mais vaches donnant résultats positifs nourries de fourrage récolté dans la zone R				
						Preuve expérimentale. Transfert au fromage au beurre inconnu	Firestone et coll. (1979)			
Viande						Accumulation connue chez les animaux expérimentaux. Certaines altérations à la cuisson	Zabik et Zabik (1980)	100	700	0.05
Porc										
Peau de porcelet				52 3900	H_6CDD O_8CDD	Elevés dans des enclos imprégnés de P_5CP	McLeod (1981b)	60	860	0.08
Foie				70-71 5200-27,800	H_6CDD O_8CDD		Méthodes de Ryan et Pilon (1980)			
Lait de truie				16 18	H_6CDD O_8CDD					
Bois de l'enclos				10,300 1,390,000	H_6CDD O_8CDD					
Poulet										
Foie	19 19 19	9 6 15	50-200	100-1420 50-570 50-660	H_6CDD H_7CDD O_8CDD	Copeaux imprégnés avec jusqu'à 96 $\mu g.g^{-1}$ de P_5CP	Ryan et Pilon (1981)	5	14000	1.0
	27	2	?	?	T_4CDD	Seveso	Frigerio et Fanelli (1978)			
Oeufs	-	-			-	Possible si l'on utilisa une litière contenant du P_5CP données sur oeufs de goéland argenté appuyant l'hypothèse	Hallet et Norstrom (1980)	40	1750	0.13
Lapin										
Foie	341	341	?	<250 >1024000	T_4CDD	Seveso 1976 Serait probablement aussi présent dans la viande	Fanelli et coll. (1980b)			
Chèvre										
Foie	3	3	?	442000 1253000	T_4CDD	Seveso (1976?) présumément aussi dans le lait et les produit du lait	Frigerio et Fanelli (1978)			
Poisson										
Nombreuse espèces	12	8	10-120	20-170	T_4CDD	A basse résolution, deux résultats confirmés à haute résolution (rivière Tittabawassee, baie	Dow Chemical Co. (1978)	14	5000	0.36
	3	1			T_4CDD					
	9	4	10-20	70-230	T_4CDD	Saginaw et autres				
	8	7	40	40-150	O_8CDD	lieux avoisinant Midland)				
	5	5	10-30	15-480	T_4CDD	Rivière Arkansas, lié aux lixiviats (?) de Vertac Inc.	Mitchum et coll. (1980)			
	6	5	< 0.5	3-22	T_4CDD	Bassin de la Housatonic: PCDF présents en quantité considérable	Stalling (1981)			
	6	0			P_5CDD					
	6	0			H_6CDD					
	6	0			H_7CDD					
	6	2	2-40	4-78	O_8CDD					
	9	3	?	19-32	T_4CDD	Lac Ontario et rivière Niagara, communiqués à la presse	Dept. of Health (NY)[g]			
	12	3	?	20-102	T_4CDD	Lac Ontario	McLeod (1981a)			

Tableau 6-1. (suite)

	PCDD ($ng.kg^{-1}$)						Consomation[α] quotidienne approx. au Canada	Concentration[β] pratiquement sûre prédite	
	Nombre Echantillons	Positifs	Limite de détection	Plage détectée	Isomère ou homologue	Commentaires	Référence	$g.d^{-1}$	$ng.kg^{-1}$ A	B
Lait de femme	103					PCDD non detectées dans grand nombre d'échantillons. Détection non confirmée dans groupe témoin, pour validation de la méthode, voir référence	Langhorst et Shadoff (1980)			
	9				T_4CDD H_6CDD O_8CDD					
Légumes										
Carottes: feuille			10-50	2150	T_4CDD	Les valeurs pour la racine incluent les tissus externes et internes. Tel qu'indiqué, cultivé dans un sol contaminé. Les niveaux sont tombés considérablement à la transplantation en nouvelle terre.	Cocucci et coll. (1979)	220	320	0.02
racine				4462-9203						
sol				5310						
Pomme de terre: feuilles et tiges				2115						
racine				3500 1961						
sol				8330						
Oignons: feuilles				835		Méthode pour carottes, pommes de terre, oignons, radis, betteraves et épinards, mais aucune citation de niveau.	Cavallaro et coll. (1980b)			
racines				1798-1763						
sols				2680						
Fruit										
Cerises	?	?	?			Seveso (1977?) Autres arbres examinés: figuiers, poiriers, abricotiers et pêchers. La présence sur la pelure suggère des poussières	Cocucci et coll. (1979)	90 [ε]	780	0.06
feuilles				1010	T_4CDD					
brindilles				13140			Wipf et coll. (1981)			
écorce				3160						
fruit				1010						
Pomme						En C.-B., résidus de fénoprop. Enrigistrement provisoire. Interrompu	Cochrane et coll. (1976a, b)			
Grain maïs						Seveso, dans les gerbes, suggérant la poussière. Etude de translocation radioactive sur les sols contaminés. Aucune associée au grain. Elimination très lente des T_4CDD, après application aux feuilles	Wipf et coll. (1981) Isensee et Jones (1971) Young et coll. (1976a)	180	390	0.03
avoine										
soja										
sorgho										
Eau						Données inédites du M.E.O. non vues, supposément négatives		1500	45	0.003
			1-10		T_4CDD	Technique de Seveso. Pas de résultat positif	Cavallaro et coll. (1979a)			
Gélatine	15	10	6	60-1290	H_6CDD (4 isomères)	Résultats positifs amènent à conclure à la contamination par gélatine importée en grande partie du Mexique et de la Colombie. En relation avec des résidus de P_5CP. Les importation canadiennes (1.35 Mkg[ϵ]) sont à 6.7% colombiennes	Firestone (1977b)	0.15[η]	454000	33.3
		14	12	10-9200	H_7CDD (2 isomères)					
		14	8	100-21000	O_8CDD					

α OCDE 1970

β A: Basé sur la consommation quotidienne ne provoquant "l'observation d'aucun effet tératogène" chez les rats, 1×10^{-3} ug.kg-pc^{-1}.d^{-1} de 2,3,7,8-T_4CDD extrapolée à un homme de 70 kg. Ainsi dans le cas du lait, $1 \times 10^{-3} \times 1000 \times 70/0.430 = 160$ $ng.kg^{-1}$.
B: Basé sur la dose pratiquement sûre de 5 $pg.d^{-1}$ pour un homme de 70 kg. Ainsi pour le lait, $5/1000 \times 0.430 = 0.01$ $ng.kg^{-1}$.

γ Abats d'animaux.

δ Autre données disponibles.

ε Autres qu'agrumes, frais.

ζ Données de Statistique Canada pour 1979.

η Estimation basée sur une population canadienne de 24 M.

θ Communiqué de presse.

On a rapporté la présence de PCDD dans le foie de poulets élevés au Canada sur des litières contaminées par le P_5CP (Ryan et Pilon 1981) et l'on aurait décelé des PCDD dans le foie de porcs et dans le lait d'animaux élevés dans des enclos traités. Certaines plantes cultivées dans des sols ou sous des paillis contaminés peuvent absorber des PCDD (Isensee et Jones 1971; Young et coll. 1976a; Coccuci et coll. 1979), mais il n'existe pas de référence pouvant faire la lumière sur l'étendue du problème. La réglementation a changé récemment et il n'est plus permis de traiter le bois des enclos des animaux destinés à la consommation ni des contenants utilisés pour cultiver des plantes alimentaires (Ormrod 1980). Après avoir rapporté qu'une forte proportion des fermiers, par ignorance, faisaient un mauvais emploi de ce bois, Schull et coll. (1981) ont souligné le besoin au Michigan "d'une campagne de renseignements sur l'utilisation appropriée et sûre des bois chimiquement préservé dans le fermes d'élevage de bétail".

On a décelé des quantités importantes de PCB dans du carton et d'autres produits du papier (Nisbet 1976). On a relié leur présence au recyclage de papier carbone (sans carbone) contenant des PCB. Probablement, l'utilisation par l'industrie du papier de copeaux et de déchets de bois contaminés pourrait conduire à la contamination de certains produits du papier qu'on utiliserait ensuite dans l'industrie alimentaire. Dans l'industrie des pâtes et papiers, on utilise des P_5CP comme agents fongicides et bactéricides, et on les a détectés dans divers produits du papier (Jones 1981; Gebefügi et coll. 19[illegible] EPA 1981, p. 341). Il n'existe cependant pas d'information sur la teneur en PCDD des produits du papier.

Habituellement, on n'arrose pas les récoltes en croissance avec des herbicides comme le 2,4-D, le 2,4,5-T et le Silvex. Il existe cependant des exceptions, comme dans le cas de la prévention de la chute des pommes ou pour la formation des fruits sur les tomates. Une des principales craintes pour l'homme causées par l'emploi de ces herbicides est la contamination indirecte d'aliments déterminés: bétail par l'emploi d'herbicides sur les pâturages, baies sauvages par l'utilisation d'herbicides sur les emprises, etc. Il y a peu d'exemples de contamination du bétail. Parmi 85 boeufs laissés à paître dans des champs traités au 2,4,5-T, le gras de seulement deux animaux était contaminé par de la 2,3,7,8-T_4CDD (Tableau 6-1). A un niveau de détection de 1 $ng.kg^{-1}$, le lait de vaches laissées à paître sur des pâturages traités (taux d'épandage inconnu) n'était pas contaminé (Tableau 6-1). Dans le cas des baies, le CNRC (1978) a suggéré que les dépôts sur les fruits seraient plus bas que sur le feuillage. Les taux d'épandage sur les emprises se situent en général dans la plage de 1-6 $kg.ha^{-1}$ et des études sur leur mode de dépôt suggèrent que les dépôts maxima sur le feuillage atteignent environ 60 $mg.kg^{-1}$ pour chaque $kg.ha^{-1}$ de pesticide (Kenaga 1975). On s'attend à ce que les dépôts initiaux de PCDD sur le feuillage soient au moins 10^7 fois plus faibles. En supposant des niveaux

de contamination maxima de l'ordre de 100 $\mu g.kg^{-1}$, dans le 2,4,5-T par exemple, la limite supérieure de 2,3,7,8-T_4CDD sur le feuillage serait d'environ de 16.0 $ng.kg^{-1}$ de 2,4,5-T épandu[α]. Dans le cas de 2,4-D, on ne s'attend pas à ce que les niveaux maxima de PCDD sur le feuillage dépassent les 1.6 $ng.kg^{-1}$ pour chaque $kg.ha^{-1}$ de 2,4,-D épandu[β]. On a découvert sur les fruits des résidus allant jusqu'à 312 $mg.kg^{-1}$ de 2,4-D, bien qu'en général on s'attende à des niveaux bien inférieurs à 20 $mg.kg^{-1}$ de 2,4-D. (Frank et coll. 1981). La contamination dépendra beaucoup de l'intensité et du moment de l'arrosage par rapport à la formation des baies et à leur mûrissement.

L'inclusion de la cuisson dans la liste des voies alimentaires de contamination est tout à fait théorique. Comme on en a discuté dans la section 2.1.3, la formation de PCDD durant la cuisson est postulée, mais elle n'est pas confirmée de façon adéquate (Dow Chemical Co. 1978; Zabik et Zabik 1980). Une étude effectuée par les scientifiques de Dow rapporte effectivement la découverte de O_8CDD dans des échantillons de boeuf trop cuit (Dow Chemical Co. 1978). Notre capacité d'évaluer cette voie de contamination s'améliorera avec notre compréhension de la chimie de la formation des PCDD.

6.2.3 VOIE RESPIRATOIRE - INHALATION

Au Canada ou ailleurs, il n'y a tout simplement pas d'information disponible concernant les niveaux de PCDD dans l'atmosphère. Par conséquent, on ne peut pas évaluer avec quelque degré de certitude que ce soit la contribution de cette voie. Les groupes critiques du grand public pour lesquels une évaluation est nécessaire sont ceux qui participent de façon importante au traitement des bois par le P_5CP ainsi que ceux qui habitent dans des maisons dont l'intérieur a été traité avec des produits à base de CP. De plus, il faut clarifier la contribution relative de l'incinération à cette voie d'exposition: il sera nécessaire de considérer non seulement l'incinération des produits traités aux CP, mais aussi d'étudier la généralité du processus comme source de contamination par la voie en question.

[α] Le niveau maxima permissible de contamination est de 100 µg de 2,3,7,8-T_4CDD par kg de 2,4,5-T (Appendice III).

[β] Pour l'enregistrement, on permet un maximum de 10 µg de n'importe quelle PCDD par kg de 2,4-D (Appendice IV).

Un des processus de contamination par voie respiratoire pour lequel on possède des références est le fait de fumer la cigarette. En transposant les données concernant les cigarettes américaines (Bumb et coll. 1980), on obtient des expositions annuelles respectives de 130, 35, 23 et 2 ng de O_8CDD, de H_7CDD, de H_6CDD et de T_4CDD (Crummett 1981), soit 5090, 1370, 900 et 78 $fg.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$. On n'a pas détermine précisément les isomères présents dans la fumée de cigarette et l'on ne sait pas quelles sont les doses sûres ou non pour la plupart des isomères de PCDD, mais on a suggéré que la DPS pour la 2,3,7,8-T_4CDD se situait entre 30 et 90 $fg.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$ (section 5.3.4.4).

Etant donné que la dose inhalée est fonction de la taille des particules, de la distribution et de la nature du produit chimique, il sera particulièrement important que le programme visant à déterminer les niveaux ambiants de PCDD dans l'air définisse clairement le spectre granulométrique des particules de tout aérosol contenant ces polluants. Sans ces renseignements, il est impossible de faire une évaluation réaliste des conséquences toxicologiques de ces programmes. Il est cependant possible d'établir des considérations théoriques concernant la contamination par voie respiratoire.

6.2.4 RELATION ENTRE LA VOIE D'EXPOSITION ET LE METABOLISME AINSI QUE LA BIOACCUMULATION

La compréhension de l'importance relative des voies est nécessaire avant de s'attaquer à la planification des programmes appropriés des surveillance des résidus; de plus, elle aide à expliquer les différences de vitesse d'accumulation d'une dose toxique (p. ex. létale) et elle détermine les concentrations de polluants, par diverses voies, qui provoquent des expositions équivalentes.

On peut évaluer l'importance relative des voies respiratoire et alimentaire[α] en se basant sur les relations fondamentales entre les besoins alimentaires et respiratoires d'un animal et son taux de métabolisme (Norstrom et coll. 1976; ICRP 1975). A cause de son faible apport en équivalents calorifiques par gramme, le milieu respiratoire réussit beaucoup moins efficacement que les aliments à satisfaire les besoins métaboliques de l'animal (Tableau 6-2). En fait, dans le cas d'un poisson, il faut environ 60,000 fois plus d'eau que d'aliments. Chez les mammifères et les oiseaux, à cause de la masse d'oxygène présente dans la masse unitaire d'air, les besoins par voies respiratoire et alimentaire correspondent beaucoup mieux; il faut seulement

---

[α] Surtout chez certains oiseaux, la voie alimentaire peut faire intervenir des quantités importantes d'eau; pour les fins présentes, on a ignoré ce fait.

Tableau 6-2. Importance relative des voies respiratoire et alimentaire dans l'exposition xénobiotique des mammifères, des oiseaux et des poissons.

	Mammifères[α]	Oiseaux	Poissons
Taux de métabolisme basal[β] ($mg.g\text{-}pc^{-0.8}.d^{-1}$ de O_2)	20	36	2
Equivalent calorique[γ] ($cal.g\text{-}pc^{-0.8}.d^{-1}$)	70	125	10
Voie alimentaire			
Alimentation nécessaire au maintien de base[δ] ($mg.g\text{-}pc^{-0.8}.d^{-1}$)	70	125	10
Voie respiratoire			
Volume respiratoire (air ou eau) nécessaire au maintien de base ($mL.g\text{-}pc^{-0.8}.d^{-1}$)	400[ε]	714[ε]	576[ζ]
Masse respiratoire (air ou eau) ($mg.g\text{-}pc^{-0.8}.d^{-1}$)	450[η]	800	576000
Exposition relative			
1) Entre les voies respiratoire et alimentaire à l'intérieur des groupes (mg (air ou eau).mg^{-1} (aliments))	6.4	6.4	57600
2) Comparaison de la respiration chez les poissons et chez les autres groupes	1280	724	1
a) respiration (mg (eau).mg^{-1} (air))			
b) alimentation (mg (eau).mg^{-1} (aliments))	8264	4608	57600

α Taux de métabolisme basal pour l'homme = 43 $mg.g\text{-}pc^{-0.8}.d^{-1}$ de O_2 (ICRP 1975).

β D'après Hemmingsen (1960); Lasiewski et Dawson (1967); Boddington (1978); Rahn et Ar (1980); Boddington et coll. (1979).

γ 1 mg d'O_2 = 3.42 cal

δ 1 mg d'aliments = 1 cal

ε L'air contient 20% d'O_2 et l'efficacité d'extraction des poumons pour l'O_2 est 20%.

ζ 10 µg $(O_2).mL^{-1}$ (H_2O) et efficacité d'extraction de l'O_2 de 50%.

η $mg_{air} = \frac{mL_{air} \times PM_{air}}{82 \times {}^{o}K}$ (Neely 1979a); masse moléculaire de l'air environ 28.

six fois plus d'air ambiant que d'aliments (Tableau 6-2). En comparaison, un poisson doit filtrer 700 fois plus d'eau qu'un oiseau ne respire d'air. Le produit de ces facteurs et du coefficient de comparaison interne (6) signifie que les rapports entre l'eau filtrée par un poisson et les aliments ingérés sont de 5000 pour les oiseaux et de 8000 pour les mammifères (Tableau 6-2). Supposant que la concentration dans chaque milieu est de 1 $\mu g.kg^{-1}$, l'exposition xénobiotique des mammifères serait alors de 0.07 $\mu g.kg\text{-}pc^{-0.8}.d^{-1}$ par rapport à 0.45 $\mu g.kg\text{-}pc^{-0.8}.d^{-1}$ par l'air à la même concentration. Les oiseaux seraient exposés à 0.125 $\mu g.kg\text{-}pc^{-0.8}.d^{-1}$ par leur alimentation et à 0.8 $\mu g.kg\text{-}pc^{-0.8}.d^{-1}$ par les airs, alors que les poissons seraient exposés par l'eau à 576 $\mu g.kg\text{-}pc^{-0.8}.d^{-1}$, mais à seulement 0.01 $\mu g.kg\text{-}pc^{-0.8}.d^{-1}$ par leur alimentation.

Une autre comparaison utile est la concentration requise dans un milieu pour atteindre une DL_{50} donnée (disons 100 $\mu g.kg\text{-}pc^{-0.8}$ en un jour). En supposant que les effets soient totalement cumulatifs, que l'efficacité d'absorption soit de 100% par toutes les voies pour tous les groupes, les concentrations requises pour les mammifères seraient pour la voie alimentaire de 1430 $\mu g.kg^{-1}$ dans les aliments, alors que pour la voie respiratoire elles ne seraient que de 220 $\mu g.kg^{-1}$ dans l'air; pour les oiseaux, les concentrations requises seraient de 800 $\mu g.kg^{-1}$ dans les aliments contre 124 $\mu g.kg^{-1}$ dans l'air. Chez les poissons, pour la voie alimentaire, la concentration devrait être sept fois supérieure à celle nécessaire chez les mammifères, soit 10 $mg.kg^{-1}$ dans les aliments. Au contraire, par voie respiratoire, en se basant sur un rapport des masses, la DL_{50} pour les poissons serait 45 fois plus faible que pour les mammifères, soit 0.17 $\mu g.L^{-1}$ dans l'eau. La méthode de calcul sous-estime en fait l'exposition xénobiotique, car elle est dérivée du métabolisme de base. Les expositions maximales prévues seraient environ 10 fois plus grandes, alors que de façon régulière on devrait s'attendre à des taux d'exposition de 2 à 5 fois plus élevés.

On s'attendrait à ce que l'augmentation de l'efficacité d'absorption par voie respiratoire chez le poisson (environ 60,000/1) se reflète directement dans les corrélations entre le facteur de bioconcentration (FBC) et le coefficient de partage d'un mélange octanol/eau (K_{oe}; voir chapitre 3). Pour la voie respiratoire, la corrélation chez le poisson est basée sur l'équation:

$$\log FBC_{poisson/eau} = 0.85 \log K_{oe} - 0.7 \text{ (Veith et coll. 1979)} \quad (6\text{-}1)$$

Dans ce cas, la valeur du K_{oe} pour la 2,3,7,8-T_4CDD est estimée à environ 1×10^6 (Kenaga 1980b) et l'on s'attendrait donc à ce que le facteur de bioconcentration chez le poisson par voie respiratoire soit de 3.35×10^4. Une des raisons pour lesquelles la corrélation est aussi bonne pour le poisson est que le milieu qu'ils respirent est de l'eau. L'octanol simulerait les lipides des tissus, donnant donc un aperçu réaliste du partage. Il n'y a aucune garantie lorsque le secteur est autre que de l'eau (soit des aliments, soit de l'air) que le même partage s'établisse. Cependant, en supposant que ce soit le cas, on s'attendrait à ce que l'importance de l'exposition relative tirée des considérations du métabolisme (Tableau 6-2) change l'intercepte de l'exponentielle

représentée par l'équation (6-1) ci-dessus. Par conséquent, on attendrait donc pour le poisson un FBC 60,000 fois plus petit pour la voie alimentaire. Il faudrait ajuster l'équation de régression en conséquence en réduisant l'intercepte de log 60,000 (4.8). Dans le cas de l'alimentation des poissons, la correction serait de 4.8 (log 60,000) et, par conséquent:

$$\log FBC_{poisson/aliments} = 0.85 \log K_{oe} - 5.5 \qquad (6\text{-}2)$$

ce qui donne un FBC de seulement 0.5.

On a expérimentalement montré que c'est bien le cas. Chez les jeunes truites (*Salmo gairdneri*), l'accumulation finale de 2,3,7,8-T_4CDD dans l'organisme est de 1.38 $\mu g.g^{-1}$ lorsque la concentration dans la nourriture est de 2.3 $\mu g.g^{-1}$ (Hawkes et Norris 1977), ce qui montre que la bioaccumulation par voie alimentaire est d'environ 0.6. La bioaccumulation à partir de l'eau est considérablement plus forte, les valeurs citées pouvant atteindre 6×10^4 (Isensee 1978).

Du fait de l'inefficacité relative de la voie alimentaire, il faudrait que l'alimentation des poissons contienne des niveaux de PCDD de 6×10^4 à 6×10^5 fois plus grands que ceux trouvés dans l'eau avant qu'on puisse considérer la voie alimentaire comme la voie d'exposition dominante. Cette situation, si elle n'est pas impossible, n'est guère probable. C'est pour cette raison qu'il faudrait faire très attention, au moins chez les poissons prédateurs, lorsqu'on attribue les modèles de distribution des résidus de PCDD à de simples relations dans la chaîne alimentaire. Ces relations apparentes pourraient simplement refléter des différences physiologiques ou des différences dans l'habitat et le comportement. Bien que des corrélations semblables existent entre le coefficient de partage du mélange octanol/eau et le FBC des mammifères et des oiseaux, ces relations ne sont pas bien établies. Kenaga (1980b) a publié l'équation suivante reliant les niveaux de polluant dans le gras de boeuf au coefficient de partage octanol/eau:

$$\log FBC_{gras\ de\ boeuf/aliments} = 0.50 \log K_{oe} - 3.457 \qquad (6\text{-}3)$$

Cette relation suggérerait un FBC de 3.5 pour la 2,3,7,8-T_4CDD chez le bétail.

On peut concevoir la possibilité d'étendre la relation empirique établie pour les poissons (équation 6-1) aux autres organismes en se basant sur les besoins relatifs au métabolisme établis au Tableau 6-2. La validité de la comparaison entre les mammifères et les poissons demande la similarité de leurs capacités d'accumulation et de catabolisme. On a présumé que tel était le cas, sans toutefois le vérifier de façon expérimentale. D'après cette hypothèse, on s'attendrait à ce que les mammifères montrent un rapport de 8000 entre leur contamination par voie alimentaire et celle des poissons par voie respiratoire. Ce rapport de 8000 provoquerait un ajustement de -3.9 (-log 8000) dans l'équation (6-1), donnant:

$$\log FBC_{mammifère/aliments} = 0.85 \log K_{oe} - 4.6 \qquad (6\text{-}4)$$

Il est intéressant de constater que si l'intercepte est différent de celui proposé par Kenaga (1980b), il en va de même pour la pente et, en fin de compte, il en résulte que les deux prédisent des FBC très semblables pour la 2,3,7,8-T_4CDD: 3.5 (équation 6-3) contre 3.2 (équation 6-4).

Ce faible FBC des mammifères s'appuie sur d'autres données. Ainsi, l'accumulation dans l'organisme de rats traités à la 2,3,7,8-T_4CDD a atteint un plafond après 2-3 mois (Rose et coll. 1976). Bien que l'accumulation dans l'organisme ($\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$) fut 10 fois la dose ($\mu g.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$), elle était considérablement inférieur (0.1 à 0.01 fois) à la concentration de la dose administrée (Rose et coll. 1976).

Il n'y a pas d'exemple disponible montrant l'accumulation par voie respiratoire chez les mammifères. Si l'efficacité d'assimilation de la 2,3,7,8-T_4CDD par les poumons est semblable à celle reliée à la voie alimentaire, ce qu'il n'est pas irraisonnable de supposer pour certains aérosols, on peut s'attendre alors à ce que l'accumulation dans l'organisme ($\mu g.kg\text{-}pc^{-1}$) soit 3-6 x 10^3 fois le niveau ambiant dans l'air (exprimé en masse par volume, p. ex. $\mu g.L^{-1}$). En ce qui concerne l'équation établie pour les poissons (équation 6-1), l'ajustement approprié à l'intercepte, en supposant que les capacités cataboliques soient similaires, pourrait être de l'ordre de log 1200 (3.1; voir Tableau 6-2), prédisant un FBC pour l'air d'environ 20.

Il n'existe pas de relations de ce genre pour les oiseaux. Du fait de leurs besoins métaboliques plus élevés (Tableau 6-2), ils devraient accumuler environ deux fois plus de produits que les mammifères de taille équivalente, en absorbant soit de l'air, soit de leur alimentation. Si l'on suppose que le catabolisme de la 2,3,7,8-T_4CDD est semblable chez les mammifères et chez les oiseaux, et s'il est vrai qu'il a certaines similarités avec celui des poissons (les deux aspects sont encore à confirmer), on peut alors prédire que le FBC des oiseaux serait environ de 6 par voie alimentaire et de 40 par voie respiratoire. Ces extrapolations sont tout au plus tenues, mais elles sont supportées jusqu'à un certain point par le devenir des autres hydrocarbures ayant des coefficients de partage semblables dans le mélange octanol/eau. Dans le cas des PCB (Tableau 6-3) le FBC tombe dans la plage prédite ci-dessus. La transmission des PCB de l'organisme adulte à ses oeufs indique tout au plus une relation unitaire.

On a déjà discuté (voir section 3.5) de l'importance du rôle de la voie alimentaire chez les oiseaux et les mammifères, surtout en ce qui concerne la persistance et les programmes de surveillance. Il est cependant important d'insister sur le fait qu'une meilleure clarification des concepts ci-dessus est nécessaire, non seulement pour la 2,3,7,8-T_4CDD, mais aussi pour les autres isomères de PCDD d'importance

Tableau 6-3. Bioconcentration des PCB dans les oiseaux et leurs oeufs par voie alimentaire (d'après Roberts et coll. 1978).

Espèce	Tissu	Arochlore (PCB)	Base analytique	Plateau apparent	Facteur de bioconcentration (meq de PCB)	Référence
Poulets Leghorn blanc	Adipeux	1248	α	γ	4 - 6	Scott et coll. (1971)
" " "	Oeufs	1248	α	γ	0,3 - 0,5	Scott et coll. (1971)
" " "	Chair	1254	lipide	γ	35	Monsanto Industrial Chemical Co. (1972)
" " "	Oeufs	1254	α	δ	0.6	Cecil et coll. (1972)
Pigeon ramier	Oeufs (1ère et 2ème génération	1254	β	γ	5	Peakall et coll. (1972)
Canard mallard	Oeufs	1254	α	γ	1 - 2	Heath et coll. (1970)
Coquelets	Adipeux	1254	α	γ	18	Platonow and Funnell (1972)

α Masse humide.

β Masse sèche.

γ Pas évident si un plateau était atteint ou si une relation dose-résidu se maintenait.

δ Dose et résidus proportionnels, basé sur des données restreintes.

toxicologique et environnementale. Tel qu'indiqué à la section 4.2, il y a des indications que l'absorption, l'accumulation, le catabolisme ou la transmission par le placenta varie d'un PCDF à l'autre, et l'étendue et la portée de ces différences demandent une étude plus poussée dans le cas des PCDD.

6.3 MODES D'EXPOSITION

On peut diviser en deux groupes principaux les individus susceptibles d'être exposés par les différentes voies: ceux qui le sont à cause de leur profession, et ceux qui le sont à cause de leurs activités domestiques. Il existe suffisamment d'indications pour désigner un nombre de groupes de travailleurs pouvant être exposés à des congénères de PCDD, non seulement par la fabrication de produits industriels reconnus pour être contaminés par des PCDD, mais aussi par leur utilisation; les aspects critiques sont: détermination des congénères, des quantités et des endroits. Il y a aussi suffisamment de renseignements sur les résidus de PCDD et sur l'utilisation par le public de produits contaminés par des PCDD pour indiquer un grand nombre de modes potentiels d'exposition de la population en général. Dans les deux cas, les aspects cruciaux sont l'identification des congénères et la détermination soit des quantités totales, soit des taux d'exposition.

6.3.1 MODES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

Environ 70% du P_5CP utilisé au Canada était fabriqué au Canada (CNRC 1981b; Jones 1981). De plus, certains herbicides sont fabriqués et formulés dans des usines canadiennes (Jones 1981). Le groupe d'experts n'a trouvé aucune publication dans la littérature scientifique générale concernant les travailleurs canadiens, de fait, on n'a trouvé aucune enquête sur des travailleurs participant à la fabrication, la formulation ou l'utilisation des CP ou de leurs produits.

Dans d'autres pays, en plus des travailleurs participant à la production, on a aussi désigné comme en danger les travailleurs des usines de traitement du bois (Bergner et coll. 1965; Wyllie et coll. 1975; Sato et coll 1978; Klemmer et coll. 1980), ceux des tanneries, ceux des papeteries (EPA 1978b), etc. L'urine de divers travailleurs, dont ceux des scieries et des tanneries, les imprègneurs de textiles et ceux qui les cousent, contient des niveaux élevés de P_5CP. Les niveaux les plus élevés ont été trouvés chez les chargeurs des scieries (valeur moyenne de 3.2 $\mu g.mL^{-1}$, 100 fois la valeur chez le groupe professionnel testé ayant la plus faible (Rappe et Buser 1981; Rappe et coll. 1981, Tableau 6-4)). Dans le cas des travailleurs des scieries, on a relié ces valeurs directement à l'exposition aux PCDD et aux PCDF. Les quantités de H_7CDF, O_8CDD et H_7CDD (5-40 $pg.g^{-1}$) détectées dans le sang correspondaient à celles des homologues dans le produit utilisé, le 2,3,4,6-T_4CP. Chez des employés du textile exposés au P_5CP, on a

Tableau 6-4. Niveaux de PCDD et de PCDF dans les échantillons sanguins de travailleurs du textile et des tanneries après exposition au P_5CP ou à des dérivés de P_5CP (d'après Rappe et Buser 1981).

Industrie	Chlorophénols dans l'urine ($\mu g.mL^{-1}$)	PCDD dans le sang ($pg.g^{-1}$)				PCDF dans le sang ($pg.g^{-1}$)			
		O_8	H_7[α]	H_6	P_5	O_8	H_7[β]	H_6	P_5
Textile	3.12	304	59	1	1	10	33	1	1
-"-	0.01	3	1	1	1	2	1	1	1
-"-	0.01	10	1	1	1	2	1	1	10
-"-	0.42	105	15	1	1	2	1	1	1
-"-	0.16	30	6	1	1	2	1	1	1
Tannerie[γ]	0.55[δ]	20	7	3	-	3	7	3	-
-"-[γ]	0.04[δ]	80	30	3	-	7	18	3	-
-"-[γ]	0.03[δ]	12	4	3	-	3	3	3	-
-"-[γ]	-	7	2	2	-	3	3	3	-

[α] Isomère principal: 1,2,3,4,6,7,8-H_7CDD.

[β] Isomère principal: 1,2,3,4,6,7,8-H_7CDF.

[γ] Echantillons de sang pris 8 mois après la dernière exposition.

[δ] Echantillons d'urine pris 6 mois après l'exposition.

trouvé des niveaux beaucoup plus élevé de O_8CDD (jusqu'à 300 $pg.g^{-1}$). On a détecté en quantités variées des H_7CDD, des H_6CDD, ainsi que des O_8-, H_7-, H_6- et P_5CDF à la fois chez les travailleurs du textile et les employés des tanneries (Rappe et Buser 1981; Rappe et coll. 1981, Tableau 6-4).

Pour les autres tissus que le sang, il n'existe par de renseignements disponibles sur les niveaux de PCDD qu'ils contiennent chez les travailleurs. Ces renseignements pourraient préciser les expositions relatives reliées à diverses activités si l'on connaissait la pharmacodynamique des PCDD, à un niveau élémentaire, chez l'homme. Avant que l'on puisse comprendre la pertinence des extrapolations des niveaux d'exposition ambiants à partir des niveaux sanguins, il faut délimiter les variations entre les sujets, et le temps nécessaire à la production d'un équilibre entre les tissus (p. ex. Wagner 1971). L'examen par Rappe et Buser (1981) et Rappe et coll. (1981; Tableau 6-4) des niveaux sanguins chez les travailleurs des scieries, du textile et des tanneries ne démontre aucun schéma évident, quoique les niveaux détectés chez ces derniers soit généralement plus élevés que ceux reliés aux activités du bois (Rappe et Buser 1981; Rappe et coll. 1981).

Présentement, on ne peut utiliser ces valeurs de niveaux sanguins que comme indicateurs qualitatifs de l'exposition. Afin de les relier quantitativement à l'exposition, on a besoin d'un modèle pharmacocinétique approprié pour l'homme. Ceci n'est pas possible, étant donné la variabilité de la sensibilité des différentes espèces aux PCDD. De plus, pour faire ces extrapolations, il faut un assez grand ensemble de données. Le Tableau 6-5 montre par exemple un calcul simpliste de l'exposition O_8CDD indiquant certains des paramètres requis. Ces derniers ne sont en aucun cas établis. Jusqu'à ce qu'on ait les paramètres applicables à la situation humain, la détermination des niveaux de PCDD dans des tissus comme le sang ne fournira pas beaucoup plus qu'une indication de l'exposition exogène.

6.3.2 MODES D'EXPOSITION DE LA POPULATION EN GENERAL

La plupart des discussions sur l'incidence de la contamination du grand public par les PCDD se fondent sur des inférences développées par suite de la détection de PCDD dans:

1) des aliments déterminés comme la volaille (Ryan et Pilon 1980, 1981; Tableau 6-1 et CNRC 1981a);

2) le bois et les teintures contaminés utilisés par le public (Gebefügi et coll. 1979; Krause et Englert 1980);

3) les herbicides contaminés, p. ex. 2,4,5-T; et

4) les produits hygiéniques, p. ex. désinfectants.

Tableau 6-5. Extrapolation théorique des niveaux sanguins de O_8CDD à l'exposition au produit en supposant des conditions constantes.

Niveau sanguin[α] = 300 $pg.mL^{-1}$

Concentration dans le foie[β] x 25 = 7500 $pg.g^{-1}$

Résidu total dans le foie (foie de 1800 g)[γ] = 1.35×10^7 pg

Résidu total dans l'organisme (10% dans le foie)[δ] = 135 µg

Concentration dans tout l'organisme (homme de 70 kg) = 1.93 $\mu g.kg^{-1}$

Absorption nécessaire (l'hypothèse des conditions constantes; $t_{\frac{1}{2}}$ = 30 jours)[ε] = 0.045 $\mu g.kg^{-1}.d^{-1}$

Ingestion nécessaire (correction: absorption = 10% de l'ingestion)[ζ] = 0.45 $\mu g.kg^{-1}.d^{-1}$

Exposition quotidienne totale = 31.2 $\mu g.d^{-1}$

Quantité de P_5CP provoquant cette exposition (100% technique, 370 mg de $O_8CDD.kg^{-1}$ de P_5CP)[η] = 0.09 $mL.d^{-1}$
= 2 gouttes

Exposition à la H_6CDD par deux gouttes de P_5CP[η] = 0.09 µg

Exposition à la H_7CDD par deux gouttes de P_5CP[η] = 13 µg

[α] Niveau trouvé chez les travailleurs du textile, Buser et Rappe (1981)

[β] Les seuls niveaux tissulaires chez l'humain se rapportent à la 2,3,7,8-T_4CDD chez un patient mort du cancer à Seveso, Facchetti et coll. (1980).

[γ] Basé sur la masse moyenne du foie humain, ICRP (1975).

[δ] Basé sur la distribution chez les primates, Van Miller et coll. (1975)

[ε] Basée sur la clearance chez les vertébrés en général, inconnue chez l'humain, voir section 4.2.4.

[ζ] Efficacité de l'absorption de la O_8CDD chez le rat, inconnue chez l'humain, Norback (1975).

[η] Basée sur les valeurs canadiennes du Tableau 2-2.

Les renseignements sont de nature tellement fragmentaire, et pour la plupart extérieur du Canada, qu'il n'existe pas de base sûre d'évaluation de la pertinence des problèmes cités pour la situation canadienne dans son ensemble. Il ne serait pas approprié, dans une publication comme la présente, de revoir ces cas de façon approfondie (voir Jones 1981; Esposito et coll. 1980; Reggiani 1981). Les sections 4.3.2 et 5.3.3 ont traité des implications des études plus détaillées en ce qui concerne l'interprétation des effets sur la santé.

Etant donné l'étendu de l'utilisation au Canada de matériaux contaminés par les PCDD (voir chapitre 2 et Jones 1981), on est justifié de croire que certains membres du public sont soumis à des expositions relativement fortes à cause de certaines de leurs activités. Comme on l'a dit, les questions sont: quelles sont des activités et combien de danger présentent-elles?

6.4 EXPOSITION POTENTIELLE DES CANADIENS SELON LA VOIE ET LE MODE

En général, il n'y a pas suffisamment de renseignements pour clarifier avec une certitude quelconque l'ordre de grandeur relatif relié à un mode en particulier ou même l'importance relative d'un mode donné. Il se peut qu'il y ait beaucoup plus de modes d'exposition que ceux mentionnés ci-dessus.

Les sections suivantes et les tableaux qu'elles contiennent résument les voies et les modes potentiels ainsi que notre niveau de compréhension de ces voies. On ne devrait pas conclure qu'elles représentent des dangers établis: elles ne font qu'illustrer les voies qu'il est logique d'examiner et la quantité de références disponibles.

La validité même des textes contenus dans ces références, peut être mise en question, c'est pourquoi, nous avons mis au point un schéma d'évaluation donnant une indication subjective de la valeur scientifique des données concernant ces voies d'exposition (Tableau 6-6). Dans ce schéma, 0 représente un mode postulé ou potentiel, alors que 5 indique l'existence d'une analyse bien référencée des relations de cause à effet. Entre ces deux extrêmes, se trouvent les hypothèses des auteurs sans appuis ou références adéquats. Il est important de noter que selon le schéma d'évaluation aucun cas bien référencé d'exposition humaine aux PCDD n'a été enregistré. Tout au plus y a-t-il certaines données qualitatives ou quantitatives disponibles pour appuyer les publications.

6.4.1 VOIES ET MODES POTENTIELS D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE - TABLEAU 6-7

L'utilisateur du Tableau 6-7 devrait noter qu'on n'a pas tenté de séparer les modèles d'utilisation primaire, secondaire ou tertiaire, quoiqu'on pourrait ajouter cette catégorisation. Ainsi, par exemple, l'industrie chimique produit du P_5CP (primaire), l'industrie du bois

Tableau 6-6. Classement subjectif des sources d'exposition.

0	Importance non identifiée clairement.
1	Voie possible, mais expérience inconnue. Aucune analyse industrielle disponible.
2.	Voie d'importance probable, mais aucune donnée disponible concernant l'exposition.
3	Voie suggérée ailleurs dans la littérature, sans référence à l'appui.
4	Voie rapportée avec certaines références à l'appui, fournissant au moins un appui minimal qualitatif ou quantitatif.
5	Voie rapporté avec références relativement complètes à l'appui, incluant l'analyse exposition/effet.

Tableau 6-7. Modes d'exposition professionnelle aux PCDD pour des groupes choisis de Canadiens.

Secteur industriel	Activité	Voies d'exposition			Référence
		Dermique	Respiratoire	Alimentaire	
Industrie du bois					
	Protection du bois (traitement de surface)				
	Entreposage, transfert et préparation de produits chimiques	2	0	0	
	Traitement				
	Trempage	2	2	0	
	Pulvérisation	2	2	0	
	Manipulation du bois traité	4	4	0	Levin et coll. (1976); Rappe et Buser (1981)
	Bois vert - tri	4	4	0	Levin et Nilsson (1977); Levin et coll. (1976)
	Rabottage, dimensionnement et détermination de la qualité	4	4	0	Levin et Nilsson (1977); Levin et coll. (1976)
	Entretien de l'équipement	2	2	0	Lamberton et coll. (1979)
	Préservation du bois (en général traitement sous pression)				
	Entreposage, transport et préparation de produits chimiques	4	4	4	Jones (1981); EPA (1978b)
	Traitement				
	Systèmes sous pression	4	4	4	Jones (1981); Lamberton et coll. (1979); EPA (1978b)
	Trempage	2	2	0	
	Traitement des bouts - poteaux	2	2	0	Jones (1981)
	Manipulation et tri	2	2	0	
	Entretien de l'équipement	4	4	4	Lamberton et coll. (1979); EPA (1978b)
	Rabotteuse				
	Manipulation du bois traité	2	2	0	Levin et Nilsson (1977);
	Four - séchage	2	2	0	Levin et Nilsson (1977); Levin et coll. (1976)
	Marchand de bois				
	Manipulation, tri	2	2	0	Levin et Nilsson (1977)
Agriculture					
	Elevage				
	Déchets de bois traités aux CP				
	Litière pour bétail	0	0	0	
	Traitement du bois brut				
	Structures de la ferme				
	Entretien	2	2	0	
	Construction nouvelle	2	2	0	
	Enclos	2	2	0	
	Granges	2	2	0	
	Clôtures	2	2	0	
	Bâtiments (menuiserie intérieur)	3	2	0	Ormrod (1980)
	Interrompue au Canada en 1981				
Fabrication et traitement du cuir	Interrompue au Canada en 1981	4	4	4	Ormrod (1980); Rappe et Buser (1981); EPA (1978a,b)
Pâtes et papiers					
	Traitement de la pâte (destruction des micro-organismes)	2	2	2	EPA (1978a,b)
	Interrompue au Canada en 1981				
	Livraison de produits chimiques	2	2	2	EPA (1978a)
	Entretien de l'équipement	2	2	2	EPA (1978a)
	Déchets de bois traités aux CP				
	Manipulation	0	0	0	
	Transformation	0	0	0	

Tableau 6-7. (suite).

Secteur industriel	Activité	Voies d'exposition			Référence
		Dermique	Respiratoire	Alimentaire	
Usines					
	Destruction des micro-organismes Entretien de l'équipement	2	2	2	EPA (1978a,b)
Pétrole					
	Destruction des micro-organismes Application	2	0	0	
	Forage	2	0	0	
	Récupération de pétrole	2	0	0	
Adhésifs	(Emulsions de polyacétate de vinyle)				
	Préservateurs	0	0	0	
Fabrication et transformation du cuir	Interrompue au Canada en 1981	2	3	2	Jones (1981); Ormrod (1980); Rappe et Buser (1981); EPA (1978a)
Pâtes et papiers					
	Traitement de la pâte: Destruction des micro-organismes Interrompue au Canada en 1981	2	2	2	Ormrod (1980); EPA (1978a,b)
	Livraison de produits chimiques	2	2	2	EPA (1978a,b)
	Entretien de l'équipement	2	2	2	EPA (1978a,b)
	Déchets de bois traités aux CP				
	Manipulation	0	0	0	
	Transformation	0	0	0	
Usines					
	Destruction des micro-organismes Entretien de l'équipement	2	2	2	EPA (1978a,b)
Pétrole					
	Destruction des micro-organismes Application	1	0	0	Jones (1981)
	Forage	1	0	0	Jones (1981)
	Récupération de pétrole	1	0	0	Jones (1981)
Adhésifs	(Emulsions de polyacétate de vinyle)				
	Préservateurs	0	0	0	
Photographie	Solutions: préservateur	0	0	0	
Peinture	Fabrication: peinture, teintures, préservateurs	3	3	0	
Industrie du textile					
	Fabrication et utilisations	4	3	0	Rappe et Buser (1981)
	Préservation				
	Ficelle liause	3	0	0	Ormrod (1979)
	Recouvrement de câble	3	0	0	Ormrod (1979)
	Cordé	3	0	0	Ormrod (1979)
	Toile caoutchoutée	3	0	0	Ormrod (1979)
	Courroies	3	0	0	Ormrod (1979)
Industrie du caoutchouc					
	Préservateur pendant la fabrication	3	0	0	Ormrod (1979)
Matériaux de construction					
	Bardeaux d'amiante	1	1	0	
	Blocs de béton	1	1	0	
	Briques	1	1	0	
	Tuiles	1	1	0	
	Bois traité	4	4	0	Crammer et Fraal (1970)
Transport					
	Construction nouvelle: Entretien	0	0	0	
	Applicateurs	0	0	0	Huff et coll. (1980)

l'utilise comme préservateur (secondaire) et ce bois sert ensuite à la construction (tertiaire). La production et l'application de peintures et de teintures serait un autre exemple typique d'utilisation secondaire et tertiaire.

En établissant le Tableau 6-7, on a identifié une série d'industries où les travailleurs effectuant certaines tâches spécifiques peuvent être exposés à des PCDD. Dans presque tous les cas, il s'agit d'une liste assez longue, résultant de la vaste utilisation des CP (surtout le P_5CP) comme préservateur. A bien des égards, cette liste est identique à celle établie pour les CP (CNRC 1981b, chapitre 5). Les additions sont reliées aux industries fabriquant, manutentionnant ou utilisant des herbicides phénoxy, des chlorobenzènes et l'hexachlorobenzène, des produits chimiques industriels qu'on a associés à la contamination par les PCDD.

On a déjà fait certains efforts pour déterminer les groupes à risques élevés, et pour clarifier les conditions ambiantes dans les industries où l'on utilise beaucoup ces composés organiques, ainsi que l'exposition à laquelle les groupes à risques élevés sont soumis à l'intérieur de ces industries (EPA 1981). Il est concevable qu'on pourrait éliminer de la liste bien des groupes parce qu'on a déjà pris des mesures préventives pour minimiser leur exposition. On encourage d'une façon active les autres industries à modifier leurs techniques (EPA 1981; Taylor 1981).

Nombre des estimations d'une exposition du genre "pire cas" à laquelle les travailleurs du bois et des industries associées sont soumis se basent sur la théorie établie pour les voies en question (p. ex. EPA 1978a, b, 1981). L'étude probablement la plus détaillée est relative à l'utilisation des P_5CP; on en présente les résultats au Tableau 6-8. On pourrait mettre au point des modes de calcul semblables pour les autres préservateurs du bois en utilisant les teneurs appropriées en PCDD de leurs formules. Bien que ces calculs aient l'intérêt de situer le problème, ils ne peuvent pas remplacer des études soignées sur les lieux. Non seulement on ne connaît pas la précision des estimations (voir EPA 1981; CNRC 1978), mais l'influence de la variabilité des modes de travail, des niveaux de contamination, etc. n'est pas comprise non plus. Des études spécifiques dans le milieu, afin de déterminer les niveaux de PCDD auxquels les travailleurs sont soumis au cours de leurs activités de tous les jours, ne sont pas disponibles.

Dans la littérature générale, on a accès à une étude concernant l'exposition à laquelle sont soumis ceux qui épandent le 2,4,5-T, à l'aide de pulvérisateurs transportés sur le dos ou fixés sur des tracteurs ou des hélicoptères (Tableau 6-9). On a fourni au Groupe d'experts une étude semblable concernant ceux qui, en Ontario, épandent le 2,4-D (Libich et coll. 1981). La dose maximale quotidienne de 2,4-D reçue par des travailleurs utilisant manuellement des pistolets

Tableau 6-8. Résumé sur l'estimation de l'exposition humaine à la H_6CDD dans le $P_5CP^{\alpha\beta}$ (d'après EPA 1981).

Travail	Exposition à la H_6CDD ($ng.kg\text{-}pc^{-1}.d^{-1}$) Dermique	En inhalation$^{\gamma}$
Traitement sous pression		
Vidage à la main de sacs contenant du P_5CP	0.41 à 4.1 $^{\delta}$	3
Ouverture de la porte de l'autoclave	ε	0.3
Opérations générales	ζ	η
Traitement par trempage/en continu	3.3	η
Traitement par pulvérisation superficielle	3.8	0.75
Traitement des taches de sève (trempage)	0.33	η
Traitement des taches de sève (pulvérisation)	0.75	0.15
Utilisation professionnelle du produit fini Endroit mal ventilé	ζ	η
Endroit bien ventilé	ζ	η
Utilisation à la maison et à la ferme		
Pendant l'épandage: à l'intérieur	0.063 à 7.6	8
à l'extérieur	0.063 à 7.6	8
Après l'épandage: à l'intérieur	ζ	η
à l'extérieur	ζ	η

$^{\alpha}$ Hypothèses: pour un individu de 60 kg, absorption respiratoire de 100% et dermique de 10%.

$^{\beta}$ Hypothèse: le P_5CP et le NaP_5CP commerciaux contiennent 15 $mg.kg^{-1}$ de H_6CDD.

$^{\gamma}$ Hypothèse: on ne porte pas de masque et l'on est exposé à des aérosols du produit pur.

$^{\delta}$ Hypothèses: le travailleur porte une chemise à manches courtes, il ne porte ni chapeau ni gants, et les parties du corps qui sont recouvertes ne sont pas protégées contre l'exposition.

$^{\varepsilon}$ Aucune estimation quatitative n'est possible en se basant sur les données disponibles.

$^{\zeta}$ On considère que l'exposition est négligeable à cause de l'automatisation des procédés et de l'absence de résidus importants.

$^{\eta}$ On considère que l'exposition est négligeable à cause de la faible tension de vapeur de la H_6CDD par rapport à celle du P_5CP.

Tableau 6-9. Dose moyenne de 2,4,5-T absorbé par les travailleurs en forêt pendant les opérations de pulvérisation (d'après Reggiani 1981).

Travail	Dose quotidienne de 2,4,5-T[α] (mg.kg-pc^{-1})	Dose quotidienne de 2,3,7,8-T_4CDD[β] (pg.kg-pc^{-1})
Mélange	0.073	3.65
Pulvérisateur (à dos)	0.063	3.15
Conduite de tracteur	0.045	2.25
Pilotage d'hélicoptère	0.048	2.4
Signalisation pour les hélicoptères	0.002	0.1
Surveillance	0.011	0.55

[α] Estimation de l'exposition en se basant sur l'excrétion de 2,4,5-T dans l'urine.

[β] Suppose une efficacité d'absorption de 100%, une corrélation 1:1 entre l'absorption de 2,4,5-T et celle de T_4CDD et, 0.05 µg.g^{-1} de 2,3,7,8-T_4CDD dans le 2,4,5-T.

arroseurs ou des pulvérisateurs transportés sur le dos était semblable à celle trouvée pour le 2,4,5-T, comme le montre le Tableau 6-9 (environ 0.02-0.05 mg.kg-pc^{-1}.d^{-1}). L'exposition par inhalation était beaucoup plus grande pour les pulvérisateurs que pour les pistolets, mais dans les deux cas les expositions dermiques étaient prédominantes (50 fois plus importantes que l'inhalation pour les pistolets arroseurs et 4-11 fois plus importantes pour les pulvérisateurs). On a tiré ces chiffres des données recueillis après qu'on eut mis au point de nouveaux habillements dont on savait qu'ils réduisaient de façon significative le degré d'exposition. Il est besoin d'études semblables pour les activités pertinentes décrites au Tableau 6-7. Evidemment, la première étape sera la détermination des priorités de ces activités en se basant sur l'expérience existant dans les industries visées (pour remarques additionnelles, voir section 6.4.2).

On a récemment effectué des changements dans les modes d'utilisation établis pour les CP enregistrés en vertu de la Loi sur les produits antiparasitaires (Canada) administrée par Agriculture Canada (Ormrod 1980). Ces changements devraient réduire l'exposition aux CP et, par conséquent, aux PCDD pour certains groupes professionnels et certaines voies touchant le public en général (Tableau 6-10). Cependant, on a besoin de références plus évidentes pour les travailleurs canadiens.

Le fait de changer le mode d'utilisation afin d'éliminer certaines voies ne réduit pas immédiatement l'exposition par la voie en question. Chaque voie peut continuer à polluer pendant une certaine période après la cessation de l'utilisation d'un chlorophénol donné. De plus, on peut limiter l'importance d'une voie par réglementation au Canada, sans toutefois éliminer nécessairement l'exposition par un produit importé. Dans ces cas, il y aurait toujours exposition, mais d'un plus petit nombre d'individus.

6.4.2 MODES ET VOIES POTENTIELS D'EXPOSITION DE LA POPULATION EN GENERAL - TABLEAU 6-10.

Bien des modes d'exposition potentiels cités au Tableau 6-10, de même que les détails concernant les voies spécifiques associées à leur utilisation suivent ceux des CP (CNRC 1981b). On peut relier directement la détection de PCDD dans le foie de poulets et de bovins à leur exposition au P_5CP (Ryan et Pilon 1981; Firestone et coll. 1979). Il est difficile de trouver des cas où le sang et l'urine d'humains ne montrent pas de résidus de CP. On ne connaît pas les conséquences de ces observations. En réalité, le point jusqu'où les résidus de CP servent d'indicateurs des niveaux d'exposition aux PCDD est équivoque. L'élimination relativement rapide des CP, en comparaison des PCDD (du moins de la 2,3,7,8-T CDD) pourrait suggérer des niveaux de PCDD relativement élevés. Cependant, la mobilité plus grande des CP suggèrerait que la détection constante d'un fond de CP n'indique pas nécessairement la présence de PCDD.

Tableau 6-10. Modes secondaires d'exposition aux PCDD de la population du Canada en général.

Secteur	Source	Mode	Voie d'exposition			Référence
			Dermique	Respiratoire	Alimentaire	
Déchets de CP	Secteur industriel utilisant des CP					
		Déchets (solides)				
		Incinération	0	4	0	Buser et Bosshardt (1978); Jansson et coll. (1978); Rappe et coll. (1978)
		Décharge	0	0	2	Lamberton et coll. (1979); Lamparski et Nestrick (1980)
		Déchets (liquides)				
		Décharge sur terre	2	2	0	Carter et coll. (1975)
		Effluents (aqueux)				
		Eaux réceptrices	0	0	1	
		Biote	0	0	1	
		Emissions dans l'air	0	4	0	Bumb et coll. (1980); Lamparski et Nestrick (1980)
		Déversement				
		Décharge	1	0	0	
	Sous-produits agricole					
		Raclures de peaux; aliments pour volaille	0	0	4	Metcalf (1972);
		Interrompu au Canada en 1981				Ormrod (1980)
		Gelée de sabot	0	0	1	Esposito et coll. (1980)
	Secteur agricole	Effluent des décharges d'herbicides	0	0	1	
		Eaux réceptrices, Biote				
	Déchets urbains	Incinération	0	2	0	Eiceman et coll. (1979, 1980); Lamparski et Nestrick (1980)
		Effluents de décharge	0	0	1	
		Eaux réceptrices, Biote				
		Effluents des étangs d'eaux d'égouts	0	0	1	
		Eaux réceptrices, Biote				
Produit de bois traité aux CP	Résidentiel	Maisons en rondins	1	0	0	
		Matériaux pour clôture	1	0	0	
		Traverses de chemin de fer	1	0	0	
		Bois traité	2	2	2	EPA (1978b)
	Agricole	Bâtiments de ferme	0	0	0	Ormrod (1980)
		Menuiserie intérieure				
		Interrompu au Canada en 1981				
		Plantes à racine comestible; Entreposage	0	0	0	Ormrod (1980)
		Interrompu au Canada en 1981				
		Déchets de bois traités aux CP				
		Litière de bétail				
		Volaille, porc	0	0	4	Ryan et Pilon (1981)
Produits de consommation contenant des CP	Herbicides phénoxy		1	1	0	Ormrod (1980)
	Produits pour traitement du bois					
		Préservateur: usage intérieur	1	1	0	Ormrod (1980)
		Interrompu au Canada en 1981				
		Peinture	1	0	0	
		Teinture: usage intérieur	1	1	0	Ormrod (1980)
		Interrompu au Canada en 1981				
	Articles de cuir	Interrompu au Canada en 1981	1	1	0	Ormrod (1980)
	Joints de caoutchouc	Conserves aliments domestiques	0	0	0	Ormrod (1980)
	Textiles	Limité au Canada en 1981	1	0	0	Ormrod (1980)
	Herbicides phénoxy	Limité au Canada en 1981	1	1	0	Ormrod (1980)
	Combustible (auto, foyer)	Cigarettes - produit de combustion	0	4	4	Bumb et coll. (1980)
Produit pharmaceutiques et désinfectants	Produit de consommation	CP: y compris l'hexachlorophène				
		Gargarisme	3	0	3	Jones (1981)
		Désinfectants				
		Hospitaliers	4	4	0	Halling (1977); EPA (1978a; Huff et coll. (1980)
		Domestiques	0	0	0	

L'utilisation répandue de produits contaminés par des PCDD dans l'industrie et dans le public lui-même rend toute analyse particulièrement difficile. Il est nécessaire de considérer non seulement les endroits où le public utilise ces composés (comme préservateur de bois, comme herbicide, etc.), mais aussi ceux où le public entre en contact avec des produits contenant des composés contaminés (p. ex. bois traité, gargarismes, détergents, etc.). De plus, il faut considérer les endroits où le public voisine avec ces mêmes matériaux, soit à cause du recyclage de produits contaminés pour utilisation finale plus obscure (p. ex. l'utilisation de copeaux de bois contaminés dans les papeteries), soit à cause de techniques inadéquates d'élimination et même d'accidents. Ces aléas constituent des complications additionnelles à l'analyse des voies d'exposition.

Les utilisations enregistrées présentes et passées de P_5CP, d'herbicides, etc. constituent un bon point de départ pour commencer une analyse. Malheureusement, il y a peu de statistiques disponibles au Canada sur l'utilisation quantitative de ces composés par la population en général. La première étape sera donc le développement d'une connaissance quantifiée de ces utilisations. Des programmes réels de surveillance pourraient ensuite être mis au point pour délimiter plus clairement l'étendue de l'exposition. Le manque de spécificité des données contenues dans les Tableau 6-7 et 6-10 réflète non seulement l'insuffisance de la base de données canadiennes, mais aussi celle de la base de données en général. Le lecteur doit réaliser que les exemples et les références fournis dans les Tableaux en question, à quelques exceptions près, se rapportent à des observations effectuées dans d'autres pays que le Canada.

APPENDICE I.0

DONNEES PUBLIES RECEMMENT CONCERNANT LA 2,3,7,8-T_4CDD DANS LES POISSONS DES GRANDS LACS

Les renseignements suivants sur les niveaux de 2,3,7,8-T_4CDD dans les tissus de poissons de Grands Lacs ont été publiés après l'achèvement de l'ébauche finale.

Nous voulons souligner que les méthodes utililisées pour rapporter les résultats varient entre les trois agences: Limites de détection, détermination quantitative, définition des portions comestibles, des espèces collectées et des zones échantillonnées. Ces différences techniques ont amené des différences apparentes d'interprétation qui peuvent être réelles ou non.

Nous renvoyons le lecteur aux sections 1.2, 2.1, 2.2, 3.4, 6.2, à l'Appendice II et à la publication du CNRC (1981a) pour des discussions plus détaillées des résidus, des matrices, de la bioaccumulation et des méthodes analytiques.

APPENDICE I

A. DEPARTEMENT DE LA SANTE DE L'ETAT DE NEW YORK

Département de la Santé de l'Etat de New York

-NOUVELLES-

Pour diffusion: Mercredi 5 août, 1981

COMMUNIQUER AVEC: BARBARA THOMAS-NOBLE, DIRECTEUR, AFFAIRES PUBLIQUES (518) 474-7354

DAVID AXELROD, M.D. Commissaire

ALBANY, le 5 août -- Citant de nouveaux renseignements sur la présence de dioxine dans les poissons du lac Ontario, le Commissaire de la Santé de l'Etat, David Axelrod, a répété aujourd'hui les avertissements antérieurs concernant l'ingestion de la plupart des poissons de pêche sportive de ce lac.

Selon le Dr. Axelrod, "puisqu'on a déjà montré que les espèces de poissons visées par ces nouveaux renseignements étaient contaminées par des produits chimiques potentiellement toxiques à des niveaux supérieurs à ceux recommandés, les recommandations existantes des départements de la Santé et de la Conservation de l'environnement concernant leur consommation ne changent pas substantiellement".

Des tests récents sur 46 échantillons de poisson du lac Ontario, effectués par le département d'état de la Santé en collaboration avec le département d'état de la Conservation de l'environnement (DEC), ont révélé des niveaux détectables de dioxine dans à peu près tous les poissons testés (voir le tableau ci-joint): ce n'est que dans un des 46 échantillons qu'on n'a pas détecté de dioxine, alors que les niveaux détectés dans les 45 autres variaient de 2 à 162 $ng.kg^{-1}$. Parmi les poissons échantillonnés, citons: achigan à petite bouche, touladi, meunier noir, barbotte brune, truite arc-en-ciel, saumon argenté, saumon royal et truite brune.

Le Dr. Axelrod a déclaré que "si les niveaux en question sont quelque peu supérieurs à ceux rapportés récemment par des sources canadiennes (ministère de la Santé et du Bien-être social, Canada et ministère de l'Environnement, Ontario), les différences peuvent s'expliquer par les différents modes opératoires suivis par les nombreux laboratoires effectuant les tests. Nos homologues canadiens ont inspecté les filets dorsaux contrairement à notre usage d'examiner toute la portion comestible. Des études sur d'autres contaminants chimiques comme les PCB indiquent que le filetage du muscle maigre du dos peut aller jusqu'à réduire de 50% les niveaux dans les tissus".

81/08/05-89 OPA

Le Dr. Axelrod a aussi fait état d'autres différences entre les analyses canadiennes et celles de l'Etat de New York. Entre autres, la plupart des poissons analysés par les agences canadiennes étaient commerciaux et leur taux de gras était plus faible que celui des poissons de pêche sportive qui ont fait l'objet de l'attention de l'Etat de New York. D'après le Dr. Axelrod, "ce fait est particulièrement important, puisqu'on associe concentration plus forte de gras et niveau plus élevé de contaminant." Le Dr. Axelrod ajoutait que les autres différences provenaient de la plus grande spécificité de l'analyse New Yorkaise envers la dioxine de toxicité exceptionnelle, et de la limite de détection plus basse fixée pour l'analyse quantitative.

Les dioxines (sous-produits chimiques de la synthèse industrielle de certains herbicides et préservateurs, ainsi que produits de combustion de certains produits chimiques) constituent une série de composés dont le plus toxique est celui qu'on nomme la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine. Les résultats dont on a fait état aujourd'hui concernent ce composé spécifique, déclare le commissaire Axelrod.

Selon lui, "si l'on a suggéré diverses concentrations de dioxine comme étant les limites supérieures permissibles ou tolérables, le fondement de ces limites est sujet à beaucoup de controverses scientifiques. Toutes ces limites tiennent leur origine de modèles d'extrapolation sur des données existantes concernant les animaux. Les opinions diffèrent de façon marquée quant à la manière d'employer les méthodes d'extrapolation pour estimer le nombre de cancers humains pouvant résulter d'une exposition donnée à un agent cancérigène pour les animaux comme la dioxine. La méthode employée par le département de la Santé pour estimer la tolérance maximale permissible correspond aux techniques dont on a discuté à la récente conférence qui s'est tenue à Ottawa.

"L'établissement d'un niveau tolérable de danger qui soit acceptable s'est fait selon une approche conservatrice: le département de la Santé a recommandé un maximum de 10 $ng.kg^{-1}$ dans la chair de poisson. Ce niveau est considérablement plus bas que la recommandation faite auparavant par le FDA américain pour les aliments (50 $ng.kg^{-1}$) et la moitié de celle préconisée récemment par le gouvernement canadien. Des hypothèses différentes pour les quantités de poissons ingérées pendant un repas moyen rendent compte des recommandations plus basses du département de la Santé. Les représentants canadiens basaient leurs recommandations sur la consommation d'une portion moyenne de 4 onces par adulte, alors que ceux de l'Etat de New York considèrent une portion moyenne comme étant de 6-8 onces. L'autre facteur expliquant le niveau plus bas imposé aux pêches de l'Etat de New York est la plus grande spécificité des analyses qui y sont effectuées envers la plus toxique des dioxines. J'insiste sur le besoin d'une prudence extrême lorsqu'on

a affaire à un composé ayant la toxicité de la dioxine et la forte probabilité de se trouver associé à d'autres matériaux toxiques."

Même le présent niveau d'exposition tolérable n'aurait pas d'effet sur la pêche commerciale de la barbotte brune, car les niveaux trouvés lors des tests sur ce poisson étaient selon le Dr. Axelrod inférieurs à 10 $ng.kg^{-1}$. On ne s'attend pas à ce que des expositions aux niveaux fixés puissent causer un danger important.

Pour ceux qui veulent manger le produit de leur pêche malgré l'avis de contamination formulé par le département, le Dr. Axelrod suggère qu'ils préparent le poisson selon les normes publiées auparavant par le département de la Conservation de l'environnement afin de minimiser la rétention des matériaux toxiques, que l'ingestion se limite à un repas par mois et que les populations courant un danger potentiel spécial (femmes en âge de procréer, femmes enceintes nourrices et enfants de moins de 15 ans) ne consomment pas de poisson du lac Ontario, autres que ceux dont la vente est autorisée. Le département de la Conservation de l'environnement en coopération avec le département de la Santé, prépare une liste exhaustive des espèces de poisson affectées par la présence de contaminants ainsi qu'une série de suggestions spécifiques pour limiter leur ingestion. On s'attend à ce qu'une brochure contenant ces renseignements soit publiée en 1982.

"Présentement, la détection de ces très bas niveaux de dioxines semble être fonction des progrès récents de nos capacités d'analyse," nous a dit le Dr. Axelrod. En fait, ce dernier soulignait qu'un rapport récent de deux chercheurs du Service canadien de la faune suggèrent une diminution progressive des niveaux de dioxine pendant les dix dernières années. D'après leur analyse des oeufs de goélands argentés recueillis dans la région du lac Ontario, ces chercheurs ont rapporté une baisse de 50% de la dioxine chaque 2.2 années durant la période allant de 1974 à 1980, nous a dit le Dr. Axelrod.

Bien que les concentrations mesurées de dioxine représentent des niveaux très bas de ce composé, le Dr. Axelrod a souligné le besoin d'une extrême prudence à cause du haut degré de toxicité observé chez les animaux. La dioxine est un agent cancérigène reconnu pour les animaux et on l'a aussi associée à faible dose à des malformations congénitales et à des effets secondaires sur la reproduction des animaux. On a montré que l'exposition des humains à dioxine pendant sa préparation chimique cause la chloracné, une inflammation de la peau semblable à l'acné. On a aussi allégué que le dioxine est la cause d'une grande variété de troubles reproductifs et de cancers chez les anciens combattants du Vietnam exposés à l'Agent Orange.

NOTE AU REDACTEUR: Vous trouverez ci-joint les résultats des tests et les recommandations actuelles concernant la pêche.

81/08/05-89 OPA

RECOMMANDATION CONCERNANT LA SANTE
TROUVEE DANS LE GUIDE DU PECHEUR DE L'ETAT DE NEW YORK
PUBLIE PAR LE DEPARTEMENT D'ETAT DE LA CONSERVATION DE L'ENVIRONNEMENT

RECOMMANDATION CONCERNANT LA SANTE

Voici les recommandations du département de la Santé de l'Etat de New York pour diminuer les effets potentiels sur la Santé:

- Ne pas manger plus d'une ration (1/2 livre) par semaine de poisson pêché dans les eaux de l'Etat.
- Les femmes enceintes, les nourrices, les bébés et les jeunes enfants ne devraient pas manger de poisson contenant des niveaux élevés de mirex, de PCB et de mercure.
- Ne pas manger de poisson capturé dans le bassin du Valatie Kill au sud de la route 152 et au nord du lac Nassau. De plus, on ne devrait pas consommer d'anguilles d'Amérique, ni de marigane noire provenant du lac Nassau.
- Ne pas consommer d'anguille de la rivière Hudson, du lac Ontario et de ses affluents en aval de la première barrière infranchissable par les poissons, ou du fleuve St-Laurent.
- Ne pas manger de touladi, de saumon royal, de saumon argenté dépassant 21", de truite arc-en-ciel de plus de 25", de truite brune de plus de 18" entre le 07/01 et le 02/28, ou de barbue de rivière, pêchés dans le lac Ontario et ses affluents en aval de la première barrière infranchissable par les poissons.
- Ne pas manger d'achigan à petite bouche de plus de 12" pêché dans le fleuve St-Laurent ou dans le Lac Ontario, à l'est du port d'Oswego, ni aucun achigan à petite bouche pêché dans le lac Ontario, à l'ouest du port d'Oswego.

On peut diminuter les niveaux de PCB et de mirex en enlevant la peau et les parties grasses du dos et du ventre de l'achigan à petite bouche, de la truite brune, et du touladi. Ce parage ne réduira pas le niveau des produits en question chez le saumon royal.

I.A

DEPARTEMENT DE LA SANTE DE L'ETAT DE NEW YORK
5 août, 1981
COMMUNIQUE
RESULTATS DE LA DETERMINATION DES NIVEAUX DE 2,3,7,8-T_4CDD
(ISOMERE SPECIFIQUE) DANS LES POISSONS DES GRAND LAC (TOUTE LA PARTIE COMMESTIBLE)

ESPECE	LIEU D'ECHANTILLONNAGE	DATE D'ECHANTILLONNAGE	NIVEAU $ng.kg^{-1}$
	(LAC ONTARIO)		
Touladi[1] (ensemble de 3 poissons)	Ile Galloo	09/78	107
Touladi[1]	Burlington	1980	72
Touladi[1]	Point Petre	11/80	42
Touladi[1]	Niagara	11/80	41
Saumon royal	Rivière Salmon	10/78	39
Saumon royal	Rivière Salmon	11/79	39
Saumon royal	Rivière Salmon	11/79	26
Saumon argenté	Rivière Crédit	11/78	20
Saumon argenté	Rivière Crédit	11/78	19
Saumon argenté	Rivière Salmon	09/79	31
Saumon argenté	Barrage du ruisseau Spring	10/79	19
Saumon argenté	Barrage du ruisseau Spring	10/79	28
Saumon argenté	Barrage du ruisseau Spring	11/80	22
Saumon argenté	Barrage du ruisseau Spring	11/80	21
Saumon argenté (ensemble de 5 poissons)	Barrage du ruisseau Spring	11/80	22
Saumon argenté (ensemble de 5 poissons)	Barrage du ruisseau Spring	11/80	19
Saumon argenté (ensemble de 5 poissons)	Barrage du ruisseau Spring	11/80	20
Truite arc-en-ciel (Truite Steelhead)	Rivière Salmon	10/79	20,21
Truite arc-en-ciel	Rivière Salmon	10/79	20
Truite arc-en-ciel	Rivière Salmon	10/79	9
Truite arc-en-ciel	Rivière Salmon	10/79	17,18
Truite arc-en-ciel	Port de Toronto	1980	32
Truite brune	St Catharines/Niagara	05/78	162
Truite brune	Rochester	04/78	30
Truite brune	Pointe Nine Mile	03/78	11,11
Truite brune	Pointe Nine Mile	03/78	8
Bar-Perche	Cap Vincent	08/78	9,9
Bar-Perche	Cap Vincent	08/78	16
Bar-Perche	Cap Vincent	08/78	36
Bar-Perche	Cap Vincent	08/78	4,9
Bar-Perche	Pointe Geren	05/79	14
Bar-Perche	Wilson	05/79	31
Bar-Perche	Wilson	05/79	22

ESPECE	LIEU D'ECHANTILLONAGE	DATE D'ECHANTILLONAGE	NIVEAU $ng.kg^{-1}$
	LAC ONTARIO (suite)		
Bar-Perche	Wilson	05/79	7.7
Bar-Perche	Wilson	05/79	45
Meunier noir	Ft Niagara	06/79	4.7
Meunier noir	Ft Niagara	06/79	18
Meunier noir	Ft Niagara	06/79	ND (LD: 3.2)[2]
Meunier noir	Lewiston	06/79	9.6
Meunier noir	Lewiston	06/79	9.1
Achigan à petite bouche	Pultneyville	08/79	7
Achigan à petite bouche	Pultneyville	08/79	4.8
Achigan à petite bouche	Pultneyville	08/79	5.9
Barbotte brune	Baie Rays	05/79	5
Barbotte brune	Ruisseau Little Fox	05/79	3.8
Barbotte brune	Baie Sodus	05/79	2
	LAC ERIE		
Saumon argenté	Belle Isle	10/79	0.9
Saumon argenté	Belle Isle	10/79	1.9
Saumon argenté	Belle Isle	10/79	1.4
Saumon argenté	Belle Isle	10/79	ND (LD: 1.0)[2]
Saumon argenté	Belle Isle	10/79	ND (LD: 5.0)[2]
Saumon argenté	Belle Isle	10/79	ND (LD: 1.0)[2]
Saumon argenté	Belle Isle	10/79	ND (LD: 3.7)[2]
Saumon argenté	Belle Isle	10/79	ND (LD: 7.0)[2]
Doré	Monroe	10/79	ND (LD: 2.6)[2]
Doré	Monroe	10/79	2.6
Doré	Dunkirk	04/79	ND (LD: 2.0)[2]
Doré	Dunkirk	04/79	ND (LD: 2.7)[2]
Doré	Dunkirk	04/79	ND (LD: 3.4)[2]
Achigan à petite Bouche	Athol Springs	04/79	ND (LD: 1.5)[2]
Achigan à petite bouche	Athol Springs	05/79	ND (LD: 3.2)[2]
Achigan à petite bouche	Athol Springs	05/79	1.6
Poisson doré/carpe	Athol Springs	05/79	ND (LD: 2.6)[2]

ESPECE	LIEU D'ECHANTILLONAGE	DATE D'ECHANTILLONAGE	NIVEAU $ng.kg^{-1}$
	LAC HURON		
Touladi	Burnt Is.	08/80	21,25
Carpe	Baie Saginaw	11/78	22
Carpe	Baie Saginaw	02/79	29
Barbue de rivière	Baie Saginaw	11/78	17
Barbue de rivière	Baie Saginaw	05/79	22
Meunier	Baie Saginaw	11/78	2.5
Perchaude	Baie Saginaw	11/78	ND (LD: 8.7)[2]
	LAC MICHIGAN		
Saumon argenté	St Joseph	09/79	ND (LD: 4.8)[2]
Saumon argenté	St Joseph	09/79	ND (LD: 3.1)[2]
Saumon argenté	St Joseph	09/79	ND (LD: 4.0)[2]
Saumon argenté	St Joseph	09/79	ND (LD: 4.9)[2]
Saumon argenté	St Joseph	09/79	ND (LD: 2.0)[2]
	LAC SUPERIEUR		
Truite arc-en-ciel			1.0

ND: Non détectée.

[1] L'échantillonage s'est fait sur du poisson entier plutôt que sur des filets.
[2] LD: Limite de détection ($ng.kg^{-1}$).

APPENDICE I

B. MINISTERE DE L'ENVIRONNEMENT DE L'ONTARIO

COMMUNIQUE

ONTARIO

le 17 juillet 1981

MINISTERE DE
L'ENVIRONNEMENT

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS:
Al Johnson (416) 965-6957
Dave Helliwell (416) 965-1658

DES ANALYSES DE LA TENEUR EN DIOXINE MONTRENT QUE LES POISSONS ET L'EAU POTABLE DE L'ONTARIO SONT SURS

Le ministre de l'Environnement, Keith Norton, a annoncé ajourd'hui que des tests effectués sur 113 poissons de pêche sportive par le ministère de l'environnement de l'Ontario, à l'extrémité ouest du lac Ontario et en d'autres parties des Grands Lacs, ont confirmé que la dioxine 2,3,7,8-TCDD, n'était pas présente dans le milieu aquatique à des niveaux qui soient dangereux pour la santé.

Selon Monsieur Norton, "on n'a détecté aucune trace de dioxine dans 75 échantillons d'eau du bassin des Grands Lacs, et la majorité des poissons étaient aussi exempts de ce contaminant. On n'a trouvé des traces infimes de dioxine que dans quelques poissons pêchés dans le lac Ontario et, dans tous les cas, les niveaux étaient inférieurs aux récentes directives fédérales concernant la consommation régulière de poisson, une fois par semaine."

Les dioxines constituent un groupe de 75 produits chimiques de la famille des chlorodibenzodioxines. Un composé, la 2,3,7,8-TCDD (tétrachlorodibenzodioxine) est extrêmement toxique. On a montré que la 2,3,7,8-TCDD, à faible dose, est un agent cancérigène et qu'elle affecte la reproduction des animaux de laboratoire; on la considère par conséquent comme pouvant avoir les mêmes effets chez l'humain.

Les dioxines ne sont pas des produits chimiques utiles qu'on fabrique: par exemple, la 2,3,7,8-TCDD est un sous-produit de la fabrication du 2,4,5-trichlorophénol et on peut par conséquent la trouver en très petites quantités dans ce produit chimique, les déchets de sa fabrication, et dans les produits chimiques fabriqués, comme l'herbicide 2,4,5-T, à partir de 2,4,5-trichlorophénol.

Les scientifiques des laboratoires de recherches d'Environnement Ontario à Toronto ont analysé des poissons et des échantillons d'eau depuis l'inauguration en octobre 1980 de nouvelles installations de $250,000. Les marches à suivre des tests sont très complexes et demandent beaucoup de temps. Un seul test effectué sur un échantillon de poisson coûte $925.

Des représentants de la Santé à la fois au Canada et au E.-U. ont travaillé de près sur le problème depuis 1979, moment où l'Etat de New York a, pour la première fois, annoncé qu'on avait décelé de la dioxine dans deux poissons du lac Ontario.

Le laboratoire du Ministère mesure des quantités de dioxine (2,3,7,8-TCDD) de l'ordre des $ng.kg^{-1}$ (partie par billion). Il s'agit là d'un niveau extrêmement bas: comme comparaison pratique, disons que la longueur d'une main d'adulte est un billionième de la distance au soleil. Les limites actuelles de détection de l'équipement ministériel pour les tests en question sont de 10 $ng.kg^{-1}$ chez les poissons et de 1 $ng.kg^{-1}$ dans l'eau.

"A ce niveau de détection, on n'a trouvé aucun poisson de la rivière Niagara, du lac Erié, du lac Huron ou du lac Supérieur contenant de la dioxine", nous a dit Monsieur Norton. Seuls quelques poissons pêchés dans le lac Ontario, nommément quelques touladis, truites brunes, deux bars blancs, un bar-perche et un échantillonnage d'éperlan ont montré des traces infimes de dioxine allant de 10 à 19 $ng.kg^{-1}$. "Puisque le personnel médical de Santé et Bien-être Canada a établi à 20 $ng.kg^{-1}$ la norme concernant la consommation régulière de poisson contenant de la dioxine, il n'y a pas besoin de restrictions à la consommation expressément pour la dioxine.

Des tests effectués par le gouvernement fédéral sur un petit nombre d'anguilles d'Amérique et d'éperlans capturés dans la partie Est du lac Ontario indiquent l'existence occasionnelle de niveaux de dioxine dépassant 20 $ng.kg^{-1}$. Cependant, la brochure publiée par Environnement Ontario, "Guide pour la consommation du poisson gibier de l'Ontario" préconise des restrictions à la consommation en raison de la présence

d'autres contaminants comme le mercure, les PCB ou le mirex chez ces espèces et certaines autres.

Dans le cours du programme continu de surveillance d'Environnement Ontario pour protéger les réserves publiques d'eau potable, des échantillons de source d'eau potable de 18 localités des Grands Lacs, de la rivière Niagara et de la rivière Ste-Marie à Sault-Sainte-Marie ont aussi été testés.

Selon Monsieur Norton, "aucune de ces sources d'eau potable ne contenait des dioxines en quantité décelable."

Parmi les régions d'échantillonnage, citons: le lac Ontario (Niagara-on-the-Lake, St Catharines, Grimsby, Hamilton, Toronto, Whitby, Belleville et Kingston), la rivière Niagara à Niagara Falls, le lac Erié (Fort Erié et comté d'Essex), le lac Huron (Lambton, Bruce Mines), la baie Georgienne à Parry Sound, la rivière Ste-Marie à Sault-Sainte-Marie et le lac Supérieur à Thunder Bay.

A l'avenir, on continuera de rechercher la présence de 2,3,7,8-TCDD dans les échantillons d'eau et de poisson. On installe présentement un nouveau spectromètre de masse dans les laboratoires d'Environnement Ontario pour réduire à moins de 10 $ng.kg^{-1}$ le niveau de détection des dioxines dans les poissons et les autres échantillons environnementaux.

Les Bulletins de Santé environnementale de l'Ontario publieront régulièrement des résultats additionnels de tests.

I.B

MINISTERE DE L'ENVIRONNEMENT DE L'ONTARIO
17 JUILLET 1981
COMMUNIQUE
NIVEAUX DE 2,3,7,8-T_4CDD DANS LES POISSONS
(ANALYSE D'ECHANTILLONS DE 4 FILETS DORSEAUX DE POISSONS PECHES EN 1980)

LIEU	ESPECE	QUANTITE ECHANTILLONNEE	NOMBRE DE POSITIFS A LA LIMITE DE DETECTION DE 10 $ng.kg^{-1}$	PLAGE DES TENEURS EN 2,3,7,8-T_4CDD, $ng.kg^{-1}$
Rivière Niagara (amont) Ruisseau Miller	Perchaude	6	0	ND
	Meunier noir	1	0	ND
	Achigan à petite bouche	1	0	ND
Rivière Niagara (aval) Queenston	Anguille d'Amérique	5	0	ND
	Doré	1	0	ND
	Truite arc-en-ciel	1	0	ND
	Grand brochet	1	0	ND
	Maskinongé	1	0	ND
	Perchaude	6	0	ND
Lac Ontario à Jordan Harbour	Truite brune	13	7	ND-19
	Bar blanc	6	2	ND-19
Lac Ontario à la rivière Crédit	Saumon argenté	8	0	ND
Lac Ontario à la centrale de Hearn	Eperlan	8	1	ND-11
Lac Ontario Parc Bluffers, Scarborough	Touladi	5	3	ND-19
Lac Ontario Baie de Quinte	Perchaude	6	0	ND
	Bar-perche	6	1	ND-16
Lac Erié à Port Dover	Truite arc-en-ciel	3	0	ND
Rivière Détroit à Fighting Island	Perchaude	3	0	ND
Lac Huron Point Edward	Touladi	6	0	ND
Lac Huron à Owen Sound	Truite arc-en-ciel	6	0	ND
Lac Huron à l'Ile St-Joseph	Doré	6	0	ND
Lac Supérieur à Thunder Bay	Touladi	6	0	ND
Grande-Rivière - Ruisseau Canagagigue en amont d'Elmira	Crapet de roche	2	0	ND
Ruisseau Canagagigue en aval d'Elmira	Meunier	4	0	ND
	Crapet de roche	1	0	ND
	Barbotte brune	1	0	ND
TOTAL		113	14	

ND: non détectée à la limite de 10 $ng.kg^{-1}$.

APPENDICE I

C. SANTE ET BIEN-ETRE SOCIAL CANADA

I.C

SANTE ET BIEN-ETRE SOCIAL CANADA
14 JUILLET 1981
ENQUETE SUR LA 2,3,7,8-T_4CDD

ESPECE	NOMBRE	NIVEAU ($ng.kg^{-1}$)
Bar-perche	3	3, 5, 6
Perchaude	10	2, 3, 3, 3, 3, 3, 10, 3, 4, 9
Eperlan	8	3, 10, 11, 12, 14, 23, 26, 33
Meunier noir	5	2, 3, 10, 2, 4
Barbotte brune	7	3, 3, 3, 4, 4, 3, 9
Crapet-soleil	9	2, 2, 3, 3, 3, 4, 6, 10, 15
Crapets	5	2, 3, 5, 4, 14
Crapet de roche	6	3, 3, 3, 4, 5, 10
Anguille	6	4, 6, 9, 15, 30, 77
Barbue de rivière	3	13, 16, 18
	62	

4 échantillons pêchés dans le lac Erié: Perchaude (3 $ng.kg^{-1}$)
(10 $ng.kg^{-1}$)

Eperlan (3 $ng.kg^{-1}$)
(10 $ng.kg^{-1}$)

2 échantillons pêchés à Welland: Eperlan (11 $ng.kg^{-1}$)
(12 $ng.kg^{-1}$)

NOMBRE DE RESULTATS POSITIFS A DES NIVEAUX VARIES ($ng.kg^{-1}$)

Espèce	2	10	20	30	40
Bar-perche	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3
Perchaude	3/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Eperlan	6/8	6/8	3/8	1/8	0/8
Meunier noir	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Barbotte brune	2/7	0/7	0/7	0/7	0/7
Crapet-soleil	1/9	1/9	0/9	0/9	0/9
Crapets	2/5	1/5	0/5	0/5	0/5
Crapet de roche	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
Anguille	5/6	3/6	2/6	2/6	1/6
Barbue de rivère	3/3	3/3	0/3	0/3	0/3
Incidence	25/62	14/62	5/62	3/62	1/62
Pourcentage	40%	23%	8%	5%	2%

CORRELATION ENTRE LES NIVEAUX DE PCB ET DE 2,3,7,8-T_4CDD

Espèce	Niveau de PCB $mg.kg^{-1}$	2,3,7,8-T_4CDD $ng.kg^{-1}$
Eperlan	1.16	23
	1.20	33
	1.37	14
	1.79	26
Anguille	3.61	30
	4.36	4
	4.42	77
	7.29	6
	8.78	9
Barbue de rivière	3.03	13
	3.88	16
	3.98	18
Eperlan (Welland)	1.69	13
	1.86	11

Tous les échantillons dont le niveau de PCB est élevé ont une forte teneur en 2,3,7,8-T_4CDD.

COMPARAISON ENTRE LES NIVEAUX AUTOMNAUX ET PRINTANNIERS DE 2,3,7,8-T_4CDD

	PRINTEMPS		AUTOMNE	
Espèce	2 $ng.kg^{-1}$	10 $ng.kg^{-1}$	2 $ng.kg^{-1}$	10 $ng.kg^{-1}$
Bar-perche	1/2	0/2	0/1	0/1
Perchaude	2/6	0/6	1/4	0/4
Eperlan	6/8	6/8	-	-
Meunier noir	2/5	0/5	-	-
Barbotte brune	2/3	0/3	0/4	0/4
Crapet-soleil	1/3	1/3	0/6	0/6
Crapets	1/2	1/2	1/3	0/3
Crapet de roche	0/4	0/4	0/2	0/2
Anguille	4/5	3/5	1/1	0/1
Barbue de rivière	-	-	3/3	3/3
	19/38	11/38	6/24	3/24

Echantillons trop peu nombreux pour tirer une conclusion précise.

APPENDICE II.0

CRITIQUE ET RECOMMANDATIONS TIREES DE:
POLYCHLORODIBENZO-ρ-DIOXINES:
LIMITES DES METHODES ANALYTIQUES ACTUELLES
CNRC #18577 CNRC (1981a)

1.2 CRITIQUE

L'examen poussée des méthodes par le Groupe d'experts a révélé que de grands progrès avaient été réalisés au cours des années soixante-dix. En effet, les limites de détection sont passées de 1000 $\mu g.kg^{-1}$ en 1969 à 1 $\mu g.kg^{-1}$ en 1980. De même, les limites pour la 2,3,7,8-T_4CDD dans des échantillons environnementaux sont passées de 50 $\mu g.kg^{-1}$ en 1970 à 1 $ng.kg^{-1}$ en 1978. De plus, la capacité à reconnaître les isomères d'un homologue particulier et les séparer de toutes les autres formes a permis de distinguer la 2,3,7,8-T_4CDD de ses 21 isomères en 1978, alors qu'en 1974 on ne pouvait la différencier que de deux de ses isomères. On a aussi réussit à séparer les 10 isomères de la H_6CDD tout comme les deux isomères de la H_7CDD.

Ce pas de géant dans le domaine des méthodes de caractérisation de composés spécifiques dans une série d'homologues constitue un précédent dans l'histoire de la chimie. Il aurait été impossible sans les investissements continus de la part des organismes gouvernementaux, des universités et des industries unissant leurs efforts, dans les meilleures ressources humaines et techniques.

Plus les méthodes se perfectionnaient, plus on exigeait des chimistes, et malgré les progrès de la chimie analytique, plusieurs lacunes restent encore à combler. Le comité a identifié deux d'entre elles: d'abord l'absence de descriptions des techniques d'échantillonnage et ensuite la validation des méthodes d'extraction des résidus. C'est pourquoi on peut moins se fier à une grande partie des données analytiques sur les concentrations de résidus de PCDD dans diverses matrices.

Les techniques habituelles n'utilisent pas un échantillon homogène représentatif, mais plutôt un échantillon prélevé en vrac, sans valeur statistique bien définie. Les résultats ne sont donc caractéristiques que de l'échantillon analysé et non nécessairement de l'ensemble de la matrice considérée. Il y a cependant des exceptions, dont le prélèvement et l'échantillonnage en vrac d'oeufs de goélands par le Service canadien de la faune et la méthode employée par la Dow pour l'analyse des poissons près de son usine au Michigan. L'extraction poussée des échantillons et l'étude comparative des différentes techniques, des agents d'extraction etc., ont été évaluées, en partie, dans le cadre du Dioxin Implementation Plan, mais les données n'ont pas été entièrement publiées. Même avec de bonnes techniques d'échantillonnage, il est difficile de déterminer avec précision l'efficacité de l'extraction. La validation des autres étapes des méthodes d'analyse est plus complexe, car on a employé des échantillons enrichis avec les mêmes PCDD qu'ils contenaient au départ ou des étalons internes.

Les taux de récupération obtenus dans divers laboratoires pour les T_4CDD d'origine contenues dans des matrices biologiques, en concentrations allant de 0.5 $ng.kg^{-1}$ de 10 $ng.kg^{-1}$, variaient beaucoup (de 25 ± 7% à 86 ± 7%, valeurs non corrigées). Pour corriger les pertes inévitables, on s'est servi habituellement d'étalons internes comme la $^{37}Cl_4$-T_4CDD et la $^{13}C_{12}$-T_4CDD. L'utilisation d'étalons internes est discutable dans certains cas, en particulier lorsque les concentrations du produit marqué sont de 500 à 2500 plus élevées que la quantité initiale de T_4CDD. Il serait plus facile de caractériser les homologues H_6CDD, H_7CDD et O_8CDD aux concentrations généralement élevées dans les préparations, mais le dosage de ces congénères peut causer des problèmes aux concentrations normalement faibles dans certaines matrices environnementales, particulièrement lorsque l'isomère d'un homologue comme la 1,2,3,4-T_4CDD sert d'étalon pour un autre homologue comme la O_8CDD. Le facteur de réponse variera selon les congénères et risque de donner un résultat jusqu'à dix fois plus faible que la concentration réelle. Il est clair que la limite de dosage habituellement fixée à deux ou trois fois la limite de détection ne peut s'appliquer dans ce cas. A cet égard, la validité de la méthode devra être confirmée. Les particules produites lors de la combustion présentent un problème particulier. L'enrichissement de produit non contaminé ne constitue pas un moyen valable de vérifier l'efficacité d'extraction et l'on n'a pas encore mis au point des méthodes pour évaluer les techniques d'extraction dans le cas de résidus liés.

La précision interlaboratoire était parfois bonne, parfois seulement passable. Il ne faut pas s'attendre à obtenir des valeurs regroupées dans une gamme étroite lorsqu'on dose des ultratraces dans des matrices complexes. Le coefficient de variation augmente, prévoit-on, lorsque la concentration des résidus diminue. Cette prévision s'applique surtout aux études interlaboratoires. A des concentrations de l'ordre du $ng.kg^{-1}$, le coefficient de variation prévu peut dépasser de beaucoup ±60% et est indépendant de la méthode d'analyse. Ceci n'a rien de surprenant si l'on considère les quantités infimes qui doivent être séparées quantitativement d'une matrice importante en suivant une série complexe de méthodes chimiques et physiques. Ces observations laissent supposer qu'il sera très difficile d'obtenir une précision et une justesse élevées aux concentrations des PCDD dans les matrices environnementales. Il sera nécessaire de fixer pour les PCDD des limites réalistes de précision et de justesse.

On a établi que les méthodes "actuelles" de détection par SMFR pour différencier sans équivoque les différents homologues offrent une exactitude acceptable pour la plupart des matrices. Cependant, ce n'est pas le cas pour leurs isomères, et ce n'est que depuis peu qu'on a réussi à séparer la 2,3,7,8-T_4CDD de ses 21 isomères et les 10 isomères de la H_6CDD. En général, de telles techniques n'ont pas été mises au point pour les autres homologues. Il faut absolument se rendre compte que la plupart des techniques de séparation des T_4CDD peuvent confondre deux isomères ou plus dans un extrait nettoyé[α] d'un échantillon. On peut

[α] Le terme "nettoyé" indique que l'échantillon a subi un nettoyage.

donc mettre en doute la présence d'un isomère de T_4CDD comme la 2,3,7,8-T_4CDD. La validité de la technique de séparation doit par conséquent être entièrement confirmée avant qu'on puisse tirer des conclusions.

Pour confirmer l'identité d'un composé, on compte beaucoup sur la spectrométrie de masse et sur le pouvoir de séparation des colonnes capillaires CG. Si l'on suit les critères déjà décrits, on peut se fier raisonnablement bien aux observations positives indiquant la présence de T_4CDD. Néanmoins, il est possible d'obtenir des "faux positifs" dans certains cas, avec des composés comme les chloro-méthoxybiphényles ou la tétrachlorophénylbenzoquinone. Il est clair qu'il faudra faire des recherches plus poussées pour déceler d'autres interférences positives possibles, afin de valider l'utilisation de la SMFR comme méthode de détermination définitive. La SMHR ne sera toutefois pas supplantée car elle restera essentielle dans le cas d'analyse très précises (par exemple dans le cas de contrôles en vue d'établir si les directives sont observées).

La complexité et l'état incomplet des études visant à confirmer la validité des méthodes actuelles de dosage des PCDD ainsi que les difficultés qu'elles posent ont soulevé des doutes sur l'utilité du travail effectué jusqu'ici et spécialement sur les conclusions tirées à partir des données sur les résidus. Plusieurs auteurs ont décrit leurs études de validation dans ce domaine et ont fait état de leur participation à un programme de contrôle de la qualité. Leurs résultats n'ont pas encore été complètement publiés et ne sont pas disponibles pour le moment. De plus, comme l'indique la technique employée ici, il existe toujours un nombre considérable de méthodes qui fournissent des données dont la valeur est très limitée lorsqu'on les utilise pour interpréter la situation.

L'un des principaux facteurs qui entrave la recherche est l'insuffisance ou l'absence d'étalons individuels pour tous les isomères de tous les homologues. Les quantités disponibles de T_4CDD ne suffisent pas aux besoins des chimistes et encore moins aux études métaboliques et toxicologiques destinées à déterminer leurs activités relatives. Actuellement, on ne possède que des étalons de quelques milligrammes pour des isomères particuliers comme la 2,3,7,8-T_4CDD ou des mélanges pyrolytiques. La plus grande partie des données accumulées jusqu'à maintenant s'appliquent à la 2,3,7,8-T_4CDD. L'évaluation toxicologique des autres isomères (qui auparavant n'étaient disponibles que sous forme de mélanges) semble surtout se fonder sur des hypothèses liées à la configuration spatiale des atomes de chlore dans les différents isomères. Il est donc difficile d'évaluer les limites de détection requises. Les données figurant dans les annexes indiquent qu'il est effectivement possible d'obtenir une limite inférieure de 0.5 à 0.1 $ng.kg^{-1}$ pour la détection et une limite d'au moins 10 $ng.kg^{-1}$ pour le dosage. Les toxicologistes devront établir si ces valeurs sont adéquates ou s'il faudra encore accroître la sensibilité.

Aujourd'hui, la spécificité et la sensibilité des épreuves biologiques sont insuffisantes en ce qui concerne les homologues (encore moins pour les isomères), si on les compare aux méthodes classiques. Les méthodes d'épreuves biologiques en sont encore au stade de la mise au point, et il faudra démontrer leur validité avant d'établir si elles sont vraiment utiles comme moyen de détection. Ces épreuves pourraient probablement servir "d'intégrateurs" de la toxicité globable des PCDD; il y aurait lieu d'encourager les recherches dans ce domaine.

Parmi les autres facteurs qui nous empêchent d'accumuler plus de données scientifiques sur les PCDD, on compte l'absence de matériel disponible, de personnel spécialisé et d'installations spéciales dans les laboratoires pour se protéger contre la grande toxicité de nombreux congénères des PCDD. Les spectromètres de masse munis d'accessoires y compris leurs dispositifs d'enregistrement et de traitement des données, sont coûteux. Lorsqu'il s'agit d'effectuer des analyses chimiques complexes visant à obtenir des données très fiables nécessaires lors d'une poursuite, de contrôles ou de recherches, le processus est trés lent: par exemple, la méthode de *Dow* exige trois jours pour analyser un seul échantillon de lait humain. Un niveau de confiance si élevé est nécessaire, car les données obtenues risquent de faire l'object d'une trés grande publicité dans les médias d'information. Les résultats faux positifs sont particulièrement délicats. Cependant, dans la plupart des cas, un tel niveau de confiance n'est pas peut-être nécessaire. Par example, pour évaluer l'envergure d'un problème de contamination, il est avantageux de chercher d'abord à obtenir un résultat positif pour ensuite confirmer la présence d'isomères particuliers dans certains échantillons.

Les considérations financières ont plus de poids que les restrictions susmentionnées; elles limitent les sommes affectées aux ressources humaines et matérielles, diminuant ainsi le matériel, le personnel et les installations nécessaires à l'exécution d'études vraiment utiles.

1.3 RECOMMANDATIONS

Le ton de la critique qui précède laisse penser qu'on pourrait faire beaucoup pour améliorer l'efficacité des méthodes de dosage des PCDD. Tout au long du texte, nous avons formulé de nombreux commentaires sur des matrices particulières. L'ensemble du Groupe s'inquiète de l'absence de contexte en ce qui a trait à la signification des résultats obtenus à l'heure actuelle. Comme première étape en vue d'améliorer la situation, nous formulons les recommandations suivantes:

- Les données publiées sur les PCDD devraient obligatoirement être accompagnées d'un document précisant les limites de leur interprétation ainsi que l'étendue et la rigueur du processus de confirmation.

- Il est nécessaire d'établir en Amérique du Nord une source centrale d'étalons de PCDD et de composés susceptibles de causer des interférences (p. ex. les pré-dioxines), et de prévoir l'échange de ces produits avec l'étranger à des fins scientifiques.

- Si les fonds étaient suffisants, les limites de détection de diverses PCDD pourraient être améliorées. Avant de se lancer dans cette voie, les toxicologues devraient d'abord définir les exigences des méthodes analytiques.

- Il y aurait lieu de poursuivre les recherches sur les épreuves biologiques afin d'expliquer la corrélation entre les résultats obtenus à l'aide des méthodes chimiques classiques et les effets biologiques réels.

- Etant donné la nature des résultats obtenus, il y aurait lieu d'effectuer des contrôles interlaboratoires.

- On devrait mettre en oeuvre des programmes de contrôle de la qualité, qui seraient régis par un comité scientifique indépendant.

- L'emploi de PCDD devrait être étudié à fond et rigoureusement dans tous les types de laboratoire, et des mesures de sécurité appropriées devraient être élaborées.

APPENDICE III.0

REGLEMENT SUR LES PRODUITS ANTIPARASITAIRES CONCERNANT LE 2,4,5-T

Registration
SOR/79-180 20 February, 1979

PEST CONTROL PRODUCTS ACT

Pest Control Products Regulations[1], amendment

P.C. 1979-429 15 February, 1979

His Excellency the Governor General in Council, on the recommendation of the Minister of Agriculture, pursuant to section 5 of the Pest Control Products Act, is pleased hereby to amend the Pest Control Products Regulations made by Order in Council P.C. 1972-2506 of 9th November, 1972[2], as amended[3], in accordance with the schedule hereto.

SCHEDULE

1. (1) Paragraph 14(1)(*b*) of the *Pest Control Products Regulations* is revoked and the following substituted therefor:

"(*b*) that is not a device, expires on December 31, in the year designated by the Minister, which designated year shall not be later than five years from the date of registration."

(2) Subsections 14(2) and (3) of the said Regulations are revoked and the following substituted therefor:

"(2) The registration of a control product may be renewed, on application by the registrant to the Minister, for additional periods not exceeding five years each, and five copies of the current label for the control product shall accompany an application for renewal.

(3) The fee for renewal is $25.00."

2. Section 14.1[4] of the said Regulations is revoked and the following substituted therefor:

"14.1 Notwithstanding section 14, where a control product was, immediately preceding 1978, registered under these Regulations, the registration of the control product expires on December 31, 1980."

3. Section 46[5] of the said Regulations is amended by adding thereto the following subsections:

"(2) No control product containing 2,4,5-T (2,4,5-trichlorophenoxy acetic acid) as its active ingredient or containing an active ingredient based on or derived from 2,4,5-T shall contain 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in excess of 100 parts per billion parts of 2,4,5-T.

(3) No control product containing fenoprop (2,4,5-trichlorophenoxy propionic acid) as its active ingredient or containing an active ingredient based on or derived from

[1] C.R.C., c. 1253
[2] SOR/72-451, *Canada Gazette* Part II, Vol. 106, No. 22, November 22, 1972
[3] SOR/78-864, *Canada Gazette* Part II, Vol. 112, No. 23, December 13, 1978
[4] C.R.C., c. 1253, s. 15
[5] s. 47

Enregistrement
DORS/79-180 20 février 1979

LOI SUR LES PRODUITS ANTIPARASITAIRES

Règlement sur les produits antiparasitaires[1]— Modification

C.P. 1979-429 15 février 1979

Sur avis conforme du ministre de l'Agriculture et en vertu de l'article 5 de la Loi sur les produits antiparasitaires, il plaît à Son Excellence le Gouverneur général en conseil de modifier, conformément à l'annexe ci-après, le Règlement sur les produits antiparasitaires établi par le décret C.P. 1972-2506 du 9 novembre 1972[2], dans sa forme modifiée[3].

ANNEXE

1. (1) L'alinéa 14(1)*b*) du *Règlement sur les produits antiparasitaires* est ainsi remplacé:

«*b*) autre qu'un dispositif, expire le 31 décembre de l'année fixée par le Ministre, soit au plus cinq ans à compter de la date d'enregistrement.»

(2) Les paragraphes 14(2) et (3) sont ainsi remplacés:

«(2) L'enregistrement d'un produit antiparasitaire peut être renouvelé, sur demande effectuée par le titulaire d'enregistrement auprès du Ministre, pour de nouvelles périodes ne dépassant pas cinq ans chacune; la demande de renouvellement devant être accompagnée de cinq exemplaires du label en cours.

(3) Le droit de renouvellement est de $25.»

2. L'article 14.1[4] est ainsi remplacé:

«14.1 L'enregistrement des produits antiparasitaires enregistrés, selon ce règlement, avant 1978, expire le 31 décembre 1980.»

3. Est ajouté à l'article 46[5]:

«(2) Les produits antiparasitaires ayant comme principe actif l'acide (trichloro-2,4,5 phénoxy) acétique ou contenant un principe dérivé de cet acide ne doivent pas avoir une teneur en tétrachloro-2,3,7,8 dibenzoparadioxine supérieure à 100 parties par milliard.

(3) Les produits antiparasitaires ayant comme principe actif le fénoprop [acide (trichloro-2,4,5 phénoxy)-2 propionique] ou contenant un principe actif dérivé de ce produit ne

[1] C.R.C., c. 1253
[2] DORS/72-451, *Gazette du Canada* Partie II, Vol. 106, n° 22, 22 novembre 1972
[3] DORS/78-864, *Gazette du Canada* Partie II, Vol. 112, n° 23, 13 décembre 1978
[4] C.R.C., c. 1253, a. 15
[5] a. 47

fenoprop shall contain 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in excess of 100 parts per billion parts of fenoprop."

4. The heading preceding section 58 and sections 58 to 60 of the said Regulations are revoked.

doivent pas avoir une teneur en tétrachloro-2,3,7,8 dibenzo-paradioxine supérieure à 100 parties par milliard.»

4. La rubrique précédant l'article 58 et les articles 58 à 60 sont abrogés.

QUEEN'S PRINTER FOR CANADA, OTTAWA, 1979 IMPRIMEUR DE LA REINE POUR LE CANADA, OTTAWA, 1979

APPENDICE IV.0

ENREGISTREMENT DU 2,4-D EN VERTU DE LA LOI SUR LES PRODUITS ANTIPARASITAIRES

Agriculture Canada

FOOD PRODUCTION AND INSPECTION BRANCH / DIRECTION GÉNÉRALE, PRODUCTION ET INSPECTION DES ALIMENTS	DATE: le 28 août 1981	T-1-233
	SECTION: Pesticides	
RE / OBJET: CIRCULAIRE A LA PROFESSION		

Objet: 2,4-D de qualité technique homologué en vertu de la Loi sur les produits antiparasitaires.

Agriculture Canada annonça, en octobre 1980, que quatre différentes sortes de dioxines avaient été identifiées, par analyse, dans différents produits à base de 2,4-D. Ces dioxines étaient certains isomères des mono, di, tri et tétra-chlorodioxines. Une méthodologie analytique fut développée pour permettre de détecter chacun de ces isomères jusqu'à une limite de 0,001 parties par million.

Agriculture Canada a annoncé ces découvertes aussi bien dans les cercles scientifiques qu'au niveau public. De plus, le public a été maintes fois averti que le ministère a l'intention de s'assurer que tout le 2,4-D vendu au Canada en 1982 sera libre de la contamination par les dioxines.

Tel qu'il est exigé par l'article 5 des Règlements sur les produits antiparasitaires, les agents de la Direction générale de la production et de l'inspection des aliments d'Agriculture Canada ont revisé, ces derniers mois, les applications soumises par les fabricants de base pour l'homologation du 2,4-D technique.

Cette révision englobe en particulier les dibenzo-p-dioxines polychlorés et a été concentrée sur les aspects suivants:

a) analyses soumises par les fabricants;
b) analyses entreprises par Agriculture Canada;
c) données soumises par les fabricants sur la fabrication;
d) discussion sur la technologie de la fabrication entre les fabricants et les agents du ministère.

C'est à l'aide de cette révision qu'il a été possible d'identifier certains produits techniques que l'on peut présumer comme étant presque libre de dibenzo-p-dioxines polychlorés.

Une caractéristique typique de ces produits est qu'il contiennent moins de 0,01 partie d'un isomère spécifique de dioxine par million de parties de 2,4-D.

../2

La sélection de la limite de 0.01 ppm pour chaque type de dioxine, indiquant que ces produits sont presque libres de contamination, découle de plusieurs facteurs:

i) La nature pratique d'une vérification régulière à des niveaux proches ou égaux à la sensitivité de la méthode;

ii) la valeur questionnable d'essayer d'atteindre une sensitivité plus grande à ces niveaux extrêmement bas;

iii) la limitation de la possibilité présente de fabriquer aussi bien que de contrôler le 2,4-D à des niveaux inférieurs à 0,01 ppm.

En se basant sur l'établissement de cette propriété typique, vous trouverez, ci-joint, une liste des produits à base de 2,4-D auxquels a été accordés une homologation temporaire en vertu de la Loi sur les produits antiparasitaires. Cette position actuelle sera réconsidérée vers la fin de 1982 en se basant sur des études additionelles et sur une accumulation d'expérience.

D'autres produits à base de 2,4-D sont présentement sous considération et pourraient être acceptables à l'homologation après qu'une révision et qu'une étude convenable auraient été entreprises. La présente circulaire sera mise à jour lorsque d'autres produits seront homologués.

En plus des considérations sur les dioxines, le fabricants de 2,4-D technique doivent aussi comprendre qu'il existe une necessité d'essais toxicologiques de manière à amener leur groupe de données sur le 2,4-D au niveau des normes modernes. Ce sujet a déjà fait l'objet d'un grand nombre de discussions avec l'industrie nord américaine de la fabrication de base. Une circulaire sur ce sujet sera émise plus tard cette année.

S.W. Ormrod
Directeur
Division des pesticides

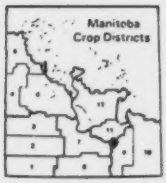
Registeration Number Numéro d'enregistrement	Registrant Titulaire	Product Name Nom du produit	Guarantee/Analyse garantie (2,4-D isomer specific content) (l'isomère du 2,4-D) teneur spécifique
16977	Diamond Shamrock Canada Ltd.	2,4-D Technical Grade Herbicide	2,4-D 92% (present as acid) (Sous forme de l'acide)
16976	Diamond Shamrock Canada Ltd.	2,4-D 670D Technical Grade Herbicide	2,4-D 670g/L (present as dimethylamine salt) (Sous forme de sel de diméthylamine)
16975	Diamond Shamrock Canada Ltd.	2,4-D IOET Technical Grade Herbicide	2,4-D 59.9% (present as isooctyl ester) (Sous forme d'esters d'isooctyle)
16981	Dow Chemical of Canada Ltd.	2,4-D acid	2,4-D 97% (present as acid) (Sous forme de l'acide)
16983	Dow Chemical of Canada Ltd.	DEA5	2,4-D 47.4% (present as diethanolamine salt) (Sous forme de sel de diethanolamine)
16989	Dow Chemical of Canada Ltd.	DMA 6 Sequestered	2,4-D 57.5% (present as dimethylamine salt) (Sous forme de sel de diméthylamine)
16988	Dow Chemical of Canada Ltd.	DMA 6 Unsequestered	2,4-D 55.7% (present as dimethylamine salt) (Sous forme de sel de diméthylamine)
16990	Dow Chemical of Canada Ltd.	2,4-D Butoxy Ethanol Ester	2,4-D 65.8% (present as butoxy ethanol esters) (Sous forme d'esters de butoxyéthanol)

Registration Number Numéro d'enregistrement	Registrant Titulaire	Product Name Nom du produit	Guarantee/Analyse garantie (2,4-D isomer specific content) (l'isomère du 2,4-D) teneur spécifique
16984	Dow Chemical of Canada Ltd.	2,4-D Proplylene Glycol Butyl Ether Ester	2,4-D 58.7% (present as propylene glycol butylether esters) (Sous forme d'esters de propilène glycol butylether)
17007	A.H. Marks & Company Limited	Marks 2,4-D Technical Acid	2,4-D 94% (present as acid) (Sous forme de l'acide)
16991	Uniroyal Chemical	2,4-D Acid Technical	2,4-D 94% (present as acid) (Sous forme de l'acide)
16992	Uniroyal Chemical	2,4-D DMA Liquid amine concentrate	2,4-D 53.1% (present as dimethylamine salt) (Sous forme de sel de diméthylamine)

APPENDICE V.0

DONNEES CONCERNANT L'USAGE AGRICOLE DU 2,4-D DANS L'OUEST CANADIEN (1976-1980)

Préparé par: M. Daciw
Direction de l'économie
Ministère de l'Agriculture du Manitoba



AGRICULTURE STATISTICS

□Crops□Livestock□Finance□Farms

Economics Branch, 903 Norquay Building,
Winnipeg, Manitoba R3C 0V8

SUJET: HERBICIDES UTILISES EN AGRICULTURE DANS L'OUEST CANADIEN POUR LA LUTTE CONTRE LES MAUVAISES HERBES (1978-1979)

MASSE TOTALE UTILISEE D'APRES LA FORMULE

2,4-D

	ESTER		ESTER (Faible Vol.)		AMINE		TCA	
	1979	1980	1979	1980	1979	1980	1979	1980
Prov.	(000 lb)							
Man.	117.1	38.6	145.7	111.6	1,178.9	839.7	505.8	600.9
Sask.	2,171.3	1,478.5	1,556.8	1,043.4	1,634.9	1,070.1	247.8	481.8
Alb.	743.7	804.5	432.1	443.5	609.3	576.4	271.0	285.5
C.-B.	8.3	1.2	22.3	4.4	10.3	16.1	-	20.0
	3,040.4	2,322.8	2,156.9	1,602.9	3,433.4	2,502.3	1,024.6	1,388.2

MCPA

	ESTER		AMINE		SEL DE K + Na		DALAPON	
	1979	1980	1979	1980	1979	1980	1979	1980
Prov.	(000 lb)							
Man.	42.1	98.7	1,070.7	88.7	162.5	126.9	60.9	47.4
Sask.	189.2	220.6	1,031.2	726.3	82.4	60.2	29.0	9.1
Alb.	418.0	565.3	1,090.3	1,194.7	212.4	238.9	4.0	0.5
C.-B.	3.6	3.0	10.4	14.6	0.2	-	2.4	0.5
	652.9	887.6	3,202.6	2,824.3	457.5	426.0	96.3	57.5

	A BUISSON		CHIMIQUE *		A FOLLE AVOINE **	
	1979	1980	1979	1980	1979	1980
Prov.	(000 lbs.)				(Acres traitées)	
Man.	20.9	1.9	798.8	544.3	6,084,300	4,437,600
Sask.	17.2	1.8	1,354.3	752.7	8,652,900	8,100,100
Alb.	27.2	4.7	698.7	629.0	5,026,200	5,059,100
C.-B.	3.2	-	60.0	41.5	111,400	146,800
	68.5	8.4	2,911.8	1,967.5	19,874,800	17,743,600

* Dicamba, Bromoxynil, Stampede, Roundup, Dichlorprop, Linuron et autres.

** Avadex, Treflan, Hoe-grass, Avenge, Carbyne, Mataven, Asulox, Altrazine Eptam, Eradicane, Cobex, Wypout et Endaven.

Nous remercions de leur collaboration toutes les firmes chimiques et tous les distributeurs qui nous ont fourni les données sur les quantités d'herbicides utilisées dans chaque province.

MASSE TOTALE UTILISEE D'APRES LA FORMULE

2,4-D

	ESTER		ESTER (Faible Vol.)		AMINE		TCA	
	1979	1980	1979	1980	1979	1980	1979	1980
Prov.	(000 kg)							
Man.	53.1	17.5	66.1	50.6	534.7	380.9	229.4	272.6
Sask.	984.9	670.6	706.2	473.3	741.6	485.4	112.4	218.5
Alb.	337.3	364.9	196.0	201.2	276.4	261.4	122.9	129.5
C.-B.	3.8	0.6	10.1	2.0	4.7	7.3	-	9.1
	1 379.1	1 053.6	978.4	727.1	1 557.4	1 135.0	464.7	629.7

MCPA

	ESTER		AMINE		SEL DE K + Na		DALAPON	
	1979	1980	1979	1980	1979	1980	1979	1980
Prov.	(000 kg)							
Man.	19.1	44.8	485.7	403.1	73.7	57.6	27.6	21.5
Sask.	85.8	100.1	467.7	329.5	37.4	27.3	13.2	4.1
Alb.	189.6	256.4	494.6	541.9	96.3	108.4	1.8	0.2
C.-B.	1.6	1.4	4.7	6.6	0.1	-	1.1	0.2
	296.1	402.7	1 452.7	1 281.1	207.5	193.3	43.7	26.0

	A BUISSONS		CHIMIQUES *		A FOLLE AVOINE **	
	1979	1980	1979	1980	1979	1980
Prov.	(000 kg)				(Hectares traités)	
Man.	9.5	0.9	362.4	246.9	2 462 200	1 795 800
Sask.	7.8	0.8	614.3	341.4	3 501 700	3 278 000
Alb.	12.3	2.1	316.9	285.3	2 034 000	2 047 400
C.-B.	1.5	-	27.2	18.8	45 100	59 400
	31.1	3.8	1 320.8	892.4	8 043 000	7 180 600

* Dicamba, Bromoxynil, Stampede, Roundup, Dichlorprop, Linuron et autres.

** Avedex, Treflan, Hoe-grass, Avenge, Carbyne, Mataven, Asulox, Atrazine, Eptam, Eradicane, Cobex, Wypout, et Endaven.

La page 1 contient des données exprimées dans le système impérial de mesures. La page 2 contient les mêmes données transformées en unités du Système International. Les facteurs de conversion utilisé sont: une livre = 453.5923 grammes et une acre = 0.40468564 hectare.

HERBICIDES UTILISES EN AGRICULTURE DANS L'OUEST CANADIEN POUR LA LUTTE CONTRE LES MAUVAISES HERBES (1978-79)

MASSE TOTALE UTILISEE D'APRES LA FORMULE

2,4-D

	ESTER		ESTER (Faible Vol.)		AMINE		TCA	
	1978	1979	1978	1979	1978	1979	1978	1979
Prov.	(000 lb)							
Man.	81.9	117.1	70.5	145.7	1,163.0	1,178.9	296.6	505.8
Sask.	2,528.6	2,171.3	1,447.2	1,556.8	1,585.9	1,634.9	190.2	247.8
Alb.	748.5	743.7	530.3	432.1	636.4	609.3	205.4	271.0
C.-B.	2.8	8.3	1.9	22.3	9.0	10.3	0.1	-
	3,361.8	3,040.4	2,049.9	2,156.9	3,394.3	3,433.4	692.3	1,024.6

MCPA

	ESTER		AMINE		SEL DE K + Na		DALAPON	
	1978	1979	1978	1979	1978	1979	1978	1979
Prov.	(000 lb)							
Man.	44.8	42.1	1,111.2	1,070.7	165.0	162.5	62.6	60.9
Sask.	192.2	189.2	1,022.1	1,031.2	63.2	82.4	18.7	29.0
Alb.	440.1	418.0	959.5	1,090.3	227.0	212.4	2.4	4.0
C.-B.	2.0	3.6	13.5	10.4	0.7	0.2	1.1	2.4
	679.1	652.9	3,106.3	3,202.6	445.9	457.5	84.8	96.3

	A BUISSONS		CHIMIQUES *		A FOLLE AVOINE **	
	1978	1979	1978	1979	1978	1980
Prov.	(000 lb)				(Acres traitées)	
Man.	5.4	20.9	648.9	798.8	4,709,900	6,084,300
Sask.	6.0	17.2	1,053.9	1,354.3	7,367,900	8,652,900
Alb.	3.4	27.2	754.4	698.7	4,977,200	5,026,200
C.-B.	1.6	3.2	19.9	60.0	99,900	111,400
	16.4	68.5	2,477.1	2,911.8	17,154,900	19,874,800

* Dicamba, Bromoxynil, Dichloroprop, Nitrofène, Stampede, Roundup et autres.

** Avadex, Treflan, Carbyne, Avenge, Hoe-grass, Asulox, Cobex, Mataven, Eptam, Endaven, Atrazine et Eradicane.

Nous remercions de leur collaboration toutes les firmes chimiques et tous les distributeurs qui nous ont fourni des données sur les quantités d'herbicides utilisées dans chaque province.

HERBICIDES UTILISES EN AGRICULTURE DANS L'OUEST CANADIEN POUR LA LUTTE CONTRE LES MAUVAISES HERBES (1978-79)

MASSE TOTALE UTILISEE D'APRES LA FORMULE

2,4-D

	ESTER		ESTER (Faible Vol.)		AMINE		TCA	
	1978	1979	1978	1979	1978	1979	1978	1979
Prov.	(000 kg)							
Man.	37.1	53.1	32.0	66.1	527.5	534.7	134.5	229.4
Sask.	1 147.0	984.9	656.4	706.2	719.3	741.6	86.3	112.4
Alb.	339.5	337.3	240.5	196.0	288.7	276.4	93.2	122.9
C.-B.	1.3	3.8	0.9	10.1	4.1	4.7	-	-
	1 524.9	1 379.1	929.8	978.4	1 539.6	1 557.4	314.0	464.7

MCPA

	ESTER		AMINE		SEL DE K + Na		DALAPON	
	1978	1979	1978	1979	1978	1979	1978	1979
Prov.	(000 kg)							
Man.	20.3	19.1	504.0	485.7	74.8	73.7	28.4	27.6
Sask.	87.2	85.8	463.6	467.7	28.7	37.4	8.5	13.2
Alb.	199.6	189.6	435.2	494.6	103.0	96.3	1.1	1.8
C.-B.	0.9	1.6	6.2	4.7	0.3	0.1	0.5	1.1
	308.0	296.1	1 409.0	1 452.7	206.8	207.5	38.5	43.7

	A BUISSONS		CHIMIQUES *		A FOLLE AVOINE **	
	1978	1979	1978	1979	1978	1979
Prov.	(000 kg)				(Hectares traités)	
Man.	2.5	9.5	294.3	362.4	1 906 000	2 462 200
Sask.	2.7	7.8	478.1	614.3	2 981 700	3 501 700
Alb.	1.5	12.3	342.2	316.9	2 014 200	2 034 000
C.-B.	0.7	1.5	9.0	27.2	40 400	45 100
	7.4	31.1	1 123.6	1 320.8	6 942 300	8 043 000

* Dicamba, Bromoxynil, Dichloroprop, Nitrofène, Stampede, Roundup et autres.

** Avadex, Treflan, Carbyne, Avenge, Hoe-grass, Asulox, Cobex, Mataven, Eptam, Endaven, Atrazine et Eradicane.

La page 1 contient des données exprimées dans le système impérial de mesures. La page 2 contient les mêmes données transformées en unités du Système International. Les facteurs de conversion utilisés sont: une livre = 453.5923 grammes et une acre = 0.40468564 hectare.

HERBICIDES UTILISES EN AGRICULTURE DANS L'OUEST CANADIEN POUR LA LUTTE CONTRE LES MAUVAISES HERBES (1977-78)

MASSE TOTALE UTILISEE D'ARPES LA FORMULE

2,4-D

	ESTER		ESTER (Faible Vol.)		AMINE		TCA	
	1977	1978	1977	1978	1977	1978	1977	1978
Prov.	(000 lb)							
Man.	68.2	81.9	56.4	70.5	1,350.3	1,163.0	436.5	296.6
Sask.	2,284.9	2,528.6	985.7	1,447.2	1,311.7	1,585.9	253.5	190.2
Alb.	719.4	748.5	360.6	530.3	577.2	636.4	214.9	205.4
C.-B.	5.5	2.8	2.9	1.9	6.8	9.0	-	.1
	3,078.0	3,361.8	1,405.6	2,049.9	3,246.0	3,394.3	904.9	692.3

MCPA

	ESTER		AMINE		SEL DE K + Na		DALAPON	
	1977	1978	1977	1978	1977	1978	1977	1978
Prov.	(000 lb)							
Man.	26.2	44.8	1,167.8	1,111.2	220.7	165.0	55.7	62.6
Sask.	114.8	192.2	900.5	1,022.1	125.6	63.2	19.5	18.7
Alb.	414.7	440.1	1,037.6	959.5	221.0	227.0	10.3	2.4
C.-B.	2.5	2.0	12.0	13.5	1.7	.7	2.0	1.1
	558.2	679.1	3,117.9	3,106.3	569.0	455.9	87.5	84.8

	A BUISSON		CHIMIQUES *		A FOLLE AVOINE **	
	1977	1978	1977	1978	1977	1978
Prov.	(000 lb)				(Acres traitées)	
Man.	5.2	5.4	338.1	648.9	3,343,100	4,709,900
Sask.	7.8	6.0	609.6	1,053.9	5,871,300	7,367,900
Alb.	4.6	3.4	423.9	754.4	3,929,600	4,997,200
C.-B.	3.3	1.6	5.8	19.9	76,600	99,900
	20.9	16.4	1,427.4	2,477.1	13,220,600	17,154,900

* Dicamba, Bromoxynil, Dichloroprop, Nitrofène, Sutan, Stampede, Linuron, Benazoline, Premerge, Roundup, Gramoxone, Amitrol-T, Tordon 202C et autres.

** Avadex, Treflan, Garbyne, Avenge, Cobex, Endaven, Hoe-grass, Mataven, Eptam, Asulox et Eradicane.

Nous remercions de leur collaboration toutes les firmes chimiques et tous distributeurs qui nous ont fourni les données sur les quantités d'herbicides utilisées dans chaque province.

HERBICIDES UTILISES EN AGRICULTURE DANS L'OUEST CANADIEN POUR LA LUTTE CONTRE LES MAUVAISES HERBES (1977-78)

MASSE TOTALE UTILISEE D'APRES LA FORMULE

2,4-D

	ESTER		ESTER (Faible Vol.)		AMINE		TCA	
	1977	1978	1977	1978	1977	1978	1977	1978
Prov.	(000 kg)							
Man.	30.9	37.1	25.6	32.0	612.5	527.5	198.0	134.5
Saks.	1 036.4	1 147.0	447.1	656.4	595.0	719.3	115.0	86.3
Alb.	326.3	339.5	163.6	240.5	261.8	288.7	97.5	93.2
C.-B.	2.5	1.3	1.3	.9	3.1	4.1	-	-
	1 396.1	1 524.9	637.6	929.8	1 472.4	1 539.6	410.5	314.0

MCPA

	ESTER		AMINE		SEL DE K ± Na		DALAPON	
	1977	1978	1977	1978	1977	1978	1977	1978
Prov.	(000 kg)							
Man.	11.9	20.3	406.9	504.0	100.1	74.8	25.3	28.4
Sask.	52.1	87.2	274.5	463.6	57.0	28.7	8.8	8.5
Alb.	188.1	199.6	402.9	435.2	100.2	103.0	4.7	1.1
C.-B.	1.1	.9	4.7	6.2	.8	.3	.9	.5
	253.2	308.0	1 089.0	1 409.0	258.1	206.8	39.7	38.5

	A BUISSON		CHIMIQUES *		A FOLLE AVOINE **	
	1977	1978	1977	1978	1977	1978
Prov.	(000 kg)				(Hectares traités)	
Man.	2.4	2.5	176.0	294.3	1 352 900	1 906 000
Sask.	3.5	2.7	276.5	478.1	2 376 000	2 981 700
Alb.	2.1	1.5	192.3	342.2	1 590 300	2 014 200
C.-B.	1.5	.7	2.6	9.0	31 000	40 400
	9.5	7.4	647.4	1 123.6	5 350 200	6 942 300

* Dicamba, Bromoxynil, Dichloroprop, Nitrofène, Sutan, Stampede, Linuron, Benazoline, Premerge, Roundup, Gramoxone, Amitrol-T, Tordon 202C et autres.

** Avadex, Treflan, Carbyne, Avenge, Cobex, Endaven, Hoe-grass, Mataven, Eptam, Asulox et Eradicane.

La page 1 contient des données exprimées dans les système impérial de mesures. La page 2 contient les mêmes données transformées en unités du Système International. Les facteurs de conversion utilisés sont: une livre = 453.5923 grammes et une acre = 0.40468564 hectare.

HERBICIDES UTILISES EN AGRICULTURE DANS L'OUEST CANADIEN POUR LA LUTTE CONTRE LES MAUVAISES HERBES (1976-77)

MASSE TOTALE UTILISEE D'APRES LA FORMULE

2,4-D

	ESTER		ESTER (Faible Vol.)		AMINE		TCA	
	1976	1977	1976	1977	1976	1977	1976	1977
Prov.	(000 lb)							
Man.	196.5	68.2	58.1	56.4	1,068.3	1,350.3	482.1	436.5
Sask.	1,919.7	2,284.9	731.4	985.7	949.2	1,311.7	302.1	253.5
Alb.	637.7	719.4	292.5	360.6	443.9	577.2	284.3	214.9
C.-B.	11.6	5.5	2.1	2.9	7.5	6.8	.3	-
	2,765.5	3,078.0	1,084.1	1,405.6	2,468.9	3,246.0	1,068.8	904.9

MCPA

	ESTER		AMINE		SEL DE K ± Na		DALAPON	
	1976	1977	1976	1977	1976	1977	1976	1977
Prov.	(000 lb)							
Man.	15.8	26.2	897.0	1,167.8	127.2	220.7	57.9	55.7
Sask.	110.9	114.8	605.2	900.5	70.0	125.6	18.9	19.5
Alb.	362.3	414.7	888.2	1,037.6	160.5	221.0	5.7	10.3
C.-B.	.5	2.5	10.4	12.0	.6	1.7	4.1	2.0
	489.5	558.2	2,400.8	3,117.9	358.3	569.0	86.6	87.5

	A BUISSON		CHIMIQUES *		A FOLLE AVOINE **	
	1976	1977	1976	1977	1976	1977
Prov.	(000 lb)				(Acres traitées)	
Man.	43.8	5.2	229.7	388.1	2,166,000	3,343,100
Sask.	33.1	7.8	377.9	609.6	4,430,600	5,871,300
Alb.	6.7	4.6	312.5	423.9	3,976,900	3,929,600
C.-B.	3.0	3.3	3.8	5.8	78,200	76,600
	86.6	20.9	923.9	1,427.4	10,651,700	13,220,600

* Dicamba, Bromoxynil, Dichloroprop, Nitrofène, Sutan, Blade X, Roundup, Lorox et autres.

** Avadex, Garbyne, Treflan, Endaven, Avenge, Asulox, Hoe-grass, Eptam, Atrazine, Cobex, Eradicane, Mataven et Ro-neet.

Nous remercions de leur collaboration toutes les firmes chimiques et tous les distributeurs qui nous ont fourni les données sur les quantités d'herbicides utilisées dans chaque province

HERBICIDES UTILISES EN AGRICULTURE DANS L'OUEST CANADIEN POUR LA LUTTE CONTRE LES MAUVAISES HERBES (1976-77)

MASSE TOTALE UTILISEE D'APRES LA FORMULE

2,4-D

	ESTER		ESTER (Faible Vol.)		AMINE		TCA	
	1976	1977	1976	1977	1976	1977	1976	1977
Prov.	(000 kg)							
Man.	89.1	30.9	26.4	25.6	484.6	612.5	218.7	198.0
Sask.	870.7	1 036.4	331.7	447.1	430.5	595.0	137.0	115.0
Alb.	289.3	326.3	132.7	163.6	201.4	261.8	129.0	97.5
C.-B.	5.3	2.5	1.0	1.3	3.4	3.1	.1	-
	1 254.4	1 396.1	491.8	637.6	1 119.9	1 472.4	484.8	410.5

MCPA

	ESTER		AMINE		SEL DE K + Na		DALAPON	
	1976	1977	1976	1977	1976	1977	1976	1977
Prov.	(000 kg)							
Man.	7.2	11.9	406.9	529.7	57.7	100.1	26.3	25.3
Sask.	50.3	52.1	274.5	408.5	31.8	57.0	8.6	8.8
Alb.	164.3	188.1	402.9	470.6	72.8	100.2	2.6	4.7
C.-B.	.2	1.1	4.7	5.4	.3	.8	1.8	.9
	222.0	253.2	1 089.0	1 414.2	162.6	258.1	39.3	39.7

	A BUISSON		CHIMIQUES *		A FOLLE AVOINE **	
	1976	1977	1976	1977	1976	1977
Prov.	(000 kg)				(Hectares traités)	
Man.	19.9	2.4	104.2	176.0	876 549	1 352 904
Sask.	15.0	3.5	171.4	276.5	1 793 000	2 376 030
Alb.	3.0	2.1	141.8	192.3	1 609 394	1 590 252
C.-B.	1.4	1.5	1.7	2.6	31 647	30 998
	39.3	9.5	419.1	647.4	4 310 590	5 350 184

* Dicamba, Bromoxynil, Dichloroprop, Nitrofène, Sutan, Blade X, Roundup, Lorox et autres.

** Avadex, Carbyne, Treflan, Endaven, Avenge, Asulox, Hoe-grass, Eptam, Atrazine, Cobex, Eradicane, Mataven et Ro-neet.

La page 1 contient des données exprimées dans le système impérial de mesures. La page 2 contient les mêmes données transformées en unités du Système International. Les facteurs de conversion utilisés sont: une livre = 453.5923 grammes et une acre = 0.40468564 hectare.

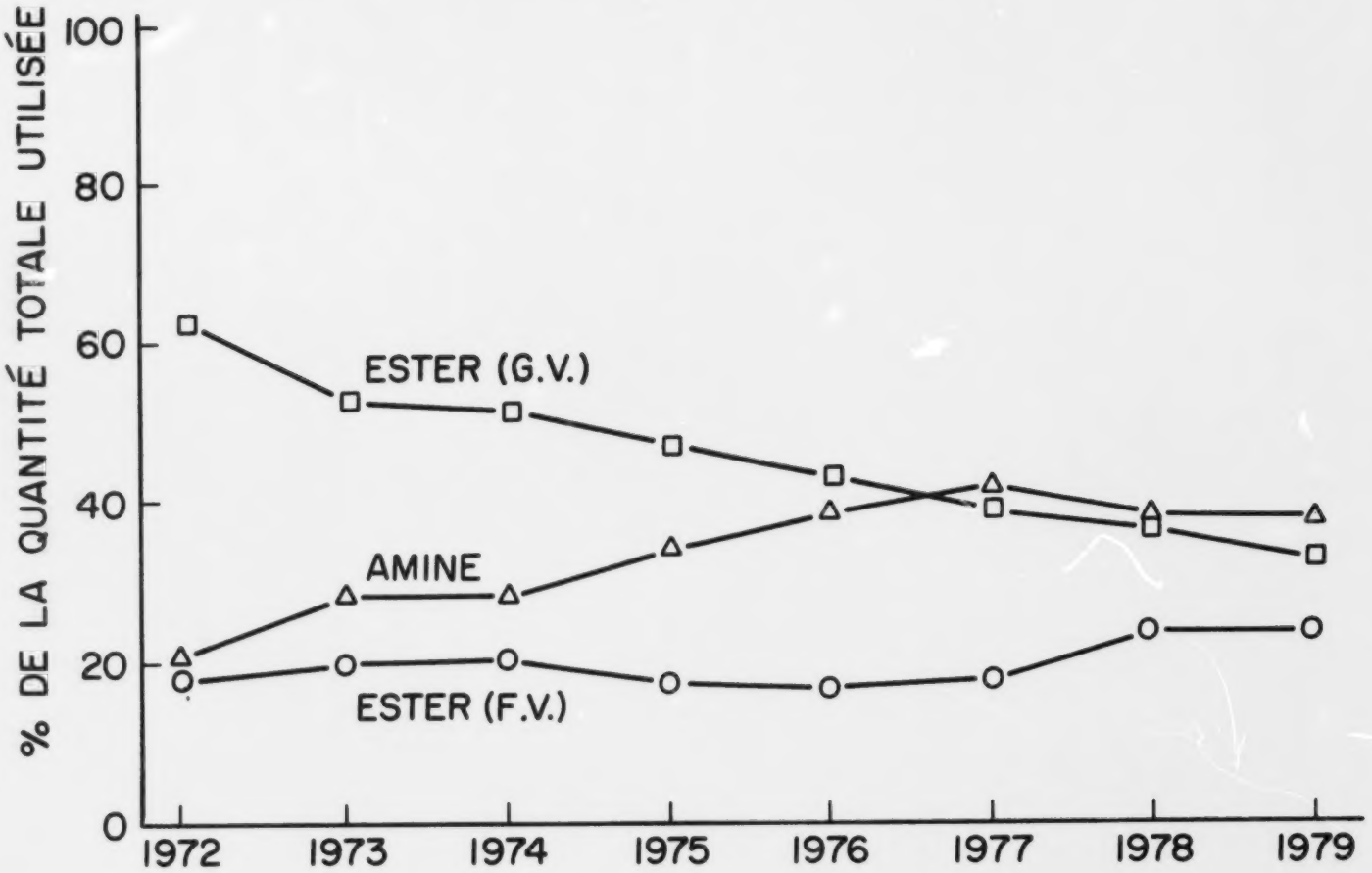


Figure V-1. Tendance annuelle de l'utilisation des formules de 2,4-D pour la lutte contre les mauvaises herbes dans l'ouest canadien. (Tracée à partir d'un original fourni par Taylor 1981.)

BIBLIOGRAPHIE

Ahling, B. 1981. Emission of organic substances. In Impact of chlorinated dioxins and related compounds on the environment. Edited by O. Hutzinger, R.W. Frei, E. Merian and F. Pocchiari. Pergamon Press, Oxford. pp. 215-225 (In Press).

Allen, J.R. 1975. Response of primates to polychlorinated biphenyl exposure. Fed. Proc. 34: 1675-1679.

Allen, J.R. and Carstens, L.A. 1967. Light and electron microscopic observations in Macaca mulatta monkeys fed toxic fat. Am. J. Vet. Res. 28: 1613-1629.

Allen, J.R., Barsotti, D.A., Van Miller, J.P., Abrahamson, L.J. and Lalich, J.J. 1977. Morphological changes in monkeys comsuming a diet containing five hundred parts per trillion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Food Cosmet. Toxicol. 15: 401-410.

Allen, J.R., Barsotti, D.A., Lambreckt, L.K. and Van Miller, J.P. 1979. Reproductive effects of halogenated aromatic hydrocarbons on non-human primates. Ann. N.Y. Acad. Sci. 320: 419-425.

Allen, L.J. 1977. The comparative feeding ecology relative to population dynamics of the herring and ring-billed gulls (Larus argentatus and L. delawarensis) and some comparisons with the Caspian Tern. MSc Thesis: Queens' Univ., Kingston, Canada.

Allen, L.J. 1978. Food of the ring-billed and herring gulls nesting on Chantry Island, Lake Huron, 1978. MS to contract #KL229-8-7048 Canadian Wildlife Service. Environment Canada.

Altman, P.L. and Katz, D.D. 1979. Inbred and genetically defined strains of laboratory animals. 1 Mouse and Rat. Biological Handbooks III: Fed. Am. Soc. Expt. Biol. Bethesda, MD.

Anon. 1980. Investigation des sources de rejet de BPC et de chlorophenols dans les effluents de certains secteurs industriels au Québec, 1979-1980. Environmental Protection Agency, Quebec Region, Environment Canada Draft Rpt.

Arnold, D.L., Moodie, C.A., Grice, H.C., Charbonneau, C.M., Stauric, B., Collins, B.T., Mcguire, P.F., Zaruidzka, Z.Z. and Munro, I.C. 1980. Long-term toxicity of ortho-toluenesulfonamide and sodium saccharin in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 52:113-152.

Bacon, G.B. 1979. Bioaccumulation of toxic compounds in pulpmill effluents by aquatic organisms in receiving waters. Ann. Rpt. CPAR Proj. No. 675. Covers the period June 15, 1977 - May 30, 1978. Prepared for Environmental Protection Service, Environment Canada, CPAR Secretariat, Ottawa. Rpt. # M/79/76 June 30, 1978.

Baker, D.J., and Matheson, R.A.F. 1981. Dioxins in the vicinity of two Atlantic Region wood preserving operations. Environmental Protection Service, Environment Canada. Regional Rpt. EPS-5-AR-81-2 (quoted as Chittim 1980).

Bastomsky, C.H. 1977. Enhanced thyroxine metabolism and high uptake goiters in rats after a single dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Endocrinology 101: 292-296.

Beatty, P.W., Lembach, K.J., Holscher, M.A. and Neal, R.A. 1975. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on mammalian cells in tissue culture. Toxicol. Appl. Pharmacol. 31: 309-312.

Beatty, P.W., Vaughn, W.K. and Neal, R.A. 1978. Effect of alteration of rat hepatic mixed-function oxidase (MFO) activity on the toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). Toxicol. Appl. Pharmacol. 45: 513-519.

Bergner, H., Constantinidis, P. and Martin, J.H. 1965. Industrial pentachlorophenol poisoning in Winnipeg. Can. Med. Assoc. J. 92: 448-451.

Berry, D.L., Slaga, T.J., Wilson, N.M., Zachariah, P.K., Namkung, M.J., Bracken, W.M. and Juchau, M.R. 1977. Transplacental induction of mixed-function oxygenases in extra-hepatic tissues by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Biochem. Pharmacol. 26: 1383-1388.

Berry, D.L., Slaga, T.J., DiGiovanni, J. and Juchau, M.R. 1979. Studies with chlorinated dibenzo-p-dioxins, polybrominated biphenyls and polychlorinated biphenyls in a two stage system of mouse skin tumorigenesis: Potent anticarcinogenic effects. Ann. N.Y. Acad. Sci. 320: 405-414.

Bhat, M.K. and Cama, H.R. 1979. Homeostatic regulation of free retinol-binding protein and free thyroxine pools of plasma by their plasma carrier proteins in chicken. Biochem. Biophys. Acta 587: 263-272.

Birnbaum, L.M., Decad, G.M. and Matthews, H.B. 1980. Disposition and excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 55: 342-352.

Blair, E.H. (ed.) 1973. Chlorodioxins - origin and fate. Adv. Chem. Ser. 120: 141 pp.

Boddington, M.J. 1978. An absolute metabolic scope for activity. J. Theor. Biol. 75: 443-449.

Boddington, M.J., Mackenzie, B.A. and deFreitas, A.S.W. 1979. A respirometer to measure the uptake efficiency of waterborne contaminants in fish. Ecotoxicol. Environ. Safety 3: 383-393.

Bovey, R.W. and Young, A.L. (eds). 1980. The science of 2,4,5-T and associated phenoxyherbicides. John Wiley and Sons, Toronto. 462 pp.

Bradlaw, J.A. and Casterline, J.L. Jr. 1979. Induction of enzyme activity in cell culture: A rapid screen for detection of planar polychlorinated organic compounds. J. Assoc. Off. Anal. Chem. 62: 904-916.

Bradlaw, J.A., Garthoff, L.H., Hurley, N.E. and Firestone, D. 1976. Aryl hydrocarbon hydroxylase activity of twenty-three halogenated dibenzo-p-dioxins. Toxicol. Appl. Pharmacol. 37: 119.

Branson, D.R. 1978. Predicting the fate of chemicals in the aquatic environment from laboratory data. In Estimating the hazard of chemical substances to aquatic life. Edited by J. Cairns Jr., K.L. Dickson and A.W. Maki. ASTM STP 657: pp 55-70.

Briggs, G.G. 1973. A simple relationship between soil adsorption of organic chemicals and their octanol:water partition coefficients. Proc. Br. Insecticide Fungicide Conf. 7: 83-86.

Bumb, R.R. 1980. "Direct Testimony Dr. Robert R. Bumb." Before US EPA. In Re: The Dow Chemical Company et al. Docket No. 415, et al. Exhibit 806. Oct. 9, 1980.

Bumb, R.R., Crummett, W.B., Cutie, S.S., Gledhill, J.R., Hummel, R.H., Kage. R.O., Lamparski, L.L., Luoma, E.V., Miller, D.L., Nestrick, T.J., Shadoff, L.A., Stehl, R.H. and Woods, J.S. 1980. Trace chemistries of fire: a source of chlorinated dioxins. Science 210: 385-390.

Buser, H.R. 1979. Formation of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and dibenzo-p-benzenes. Chemosphere 8: 415-424.

Buser, H.R. and Bosshardt, H.P. 1976. Determination of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in commercial pentachlorophenols by combined gas chromatograph-mass spectrometry. J. Assoc. Off. Anal. Chem. 59: 562-569.

Buser, H.R., and Bosshardt, H.P. 1978. Polychlorierte dibenzo-p-dioxine, dibenzofurane und benzole in der asche kommunaler und industrieller verbrennungsanlagen. Mitt. Geb. Lebensmittelunters Hyg. 69: 191-199.

Buser, H.R., Bosshardt. H. and Rappe, C. 1978a. Identification of polychlorinated dibenzo-p-dioxin isomers found in fly ash. Chemosphere 7: 165-172.

Buser, H.R., Bosshardt, H.P., Rappe, C. and Lindahl, R. 1978b. Identification of polychlorinated dibenzofuran isomers in fly ash and PCB pyrolysis. Chemosphere 7: 419-429.

Buu-Hoi, N.P. 1972. Organs as targets of "dioxin" (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin) intoxication. Naturwissenshaften 59: 174-175.

Cain, R.T., Clark, M.J.R., and Zorkin, N.R. 1980. Fraser River estuary study - water quality (Trace organic constituents in discharges). Rpt. Gov. Canada and Prov. B.C. 56 pp.

Callahan, M.A., Slimar, M.W., Gabel, N.W., May, I.P., Fowler, C.F., Freed, J.R., Jennings, P., Durfee, R.L., Whitmore, F.C., Meastri, B., Mabey, W.R., Holt, B.R. and Gould, C. 1979. TCDD. In Water related environmental fate of 129 priority pollutants. US Environmental Protection Agency. EPA-440/4-79-029a. Chpt. 34. 9 pp.

Canadian Society for the Prevention of Cruelty to Animals. 1980. Report on a workshop on alternatives to the use of laboratory animals in biomedical research and testing. CSPCA, Montreal, Canada. pp. 22-25.

Cantoni, L., Salmona, M. and Rizzardini, M. 1981. Porphyrogenic effect of chronic treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in female rats. Dose-effect relationships following urinary excretion of porphyrins. Toxicol. Appl. Pharmacol. 57: 156-163.

Carlstedt-Duke, J., Elfstrom, G., Snochowski, M., Högberg, B. and Gustofsson, J.A. 1978. Detection of the 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) receptor in rat liver by isoelectric focussing in polyacrylamide gels. Toxicol. Letters 2: 365-373.

Carter, C.D., Kimbrough, R.D., Liddle, J.A., Cline, R.F., Zack, M.M. Jr., Barthel, W.F., Koehler, R.E., and Phillips, P.E. 1975. Tetrachlorodibenzodioxin: An accidental poisoning episode in horse arenas. Science 188: 738-740.

Casarett, L.J. and Doull, J. (eds). 1975. Toxicology: the basic science of poisons. MacMillan Publishing Co. Inc., New York. pp 24.

Cattabeni, F., Cavallaro, A. and Galli, G. (eds) 1978. Dioxin: Toxicological and chemical aspects. SP Medical and Scientific Books, New York. 222 pp.

Cavallaro, A., Colli, G., Iemma, A., Invernizzi, G., Luciani, L., and Gorni, A. 1979a. Determinazione della 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-diossina (TCDD) nelle acque potabili a livelii di 10^{-11}, 10^{-12} g/L. Boll. Chim. d'Unione Ital. Lab. Prov. Sci. 5: 472-488.

Cavallaro, A., Tebaldi, G., DeFelice, G., Colli, G., and Gualdi, R. 1979b. Indagine sperimentale sulla penetrazione di TCDD nella zona A di Seveso. Boll. Chim. d'Unione Ital. Lab. Prov. Sci. 5: 489-541.

Cavallaro, A., Bandi, G., Invernizzi, G., Luciani, L., Mongini, E. and Garni, A. 1980a. Sampling, occurrence, evaluation of PCDDs and PCDFs from incinerated solid urban waste. Chemosphere 9: 611-621.

Cavallaro, A., Bartolozzi, G., Carreri, D., Bandi, G., Lucian, L., Villa, G., Gorni, A., and Invernizzi, G. 1980b. A method for the determination of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin at ppt levels in vegetables by high-resolution gas chromatography and low resolution mass spectroscopy. Chemosphere 9: 623-628.

Cecil, H.C., Bitman, J., Fries, G.F., Smith, L.W. and Lillie, R.J. 1972. PCBs in laying hens. Paper presented at 164th Natl. Meet. Am. Chem. Soc., New York.

Cheung, M.O., Peterson, R.E. and Gilbert, E.F. 1980. Cardiovascular teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in chick embryo. Teratology: 21: 34A.

Chiou, L.J., Peters, L.J. and Freed, V.H. 1979. A physical concept of soil-water equilibria for non-ionic organic compounds. Science 206: 831-832.

Chittim, B.G. 1980. Dioxin levels in products and environmental samples in the vicinity of two wood preserving operations using pentachlorophenol. Environmental Protection Service/Atlantic Region Environment Canada. Contract Rpt. MS 41 pp. (see also Baker and Matheson 1981).

Chittim, B.G., Clegg, B.S., Safe, S.H., and Hutzinger, O. 1979. Chlorinated dibenzofurans and dibenzo-p-dioxins: Detection and quantitation in electrical equipment and their formation during the incineration of PCBs. Environment Canada. Contract Rpt. # OSS78-00067. Sept. 1979.

CNRC. 1978 (Version française 1979). Herbicides phénoxy - analyse de leurs effets sur l'état de l'environnement accompagnée de critères scientifiques à l'égard de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD). Comité associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement. Conseil national de recherches Canada. CNCR No. 16076. 452 pp.

CNRC. 1980. A case study of a spill of industrial chemicals - Polychlorinated biphenyls and chlorinated benzenes. Comité associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement. Conseil national de recherches Canada. CNRC No. 17586.

CNRC. 1981a (Version française 1982). Polychlorodibenzo-p-dioxines: limites des méthodes analytiques actuelles. Comité associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement. Conseil national de recherches Canada. CNRC No. 18577.

CNRC. 1981b (Version française 1982). Chlorophenols: Critères pour évaluer leurs effets sur l'état de l'environnement. Comité associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement. Conseil national de recherches Canada. CNRC No. 18579.

CNRC. 1981c (Version française 1982). Contrôle de la persistance relative de produits organiques lipophiles dans les écosystèmes aquatiques - Analyse du rôle d'une simple simulation par ordinateur. Comité sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement. Conseil national de recherches Canada. CNRC No. 18571.

Coccuci, S., Digerolamo, F., Verderio, A., Cavallaro, A., Colli, G., Gorni, A., Invernizzi, G. and Luciani, L. 1979. Absorption and translocation of tetrachlorodibenzo-p-dioxin by plants from polluted soil. Experientia 35: 482-484.

Cochrane, W.P., Greenhalgh, R., and Looney, N.E. 1976a. Residue in apples sprayed with fenoprop. Can. J. Plant Sci. 56: 207-210.

Cochrane, W.P., Greenhalgh, R., and Looney, N.E. 1976b. Gas-liquid chromatographic analysis of Ethephon and Fenoprop residues in apples and their decline before and after harvest. J. Assoc. Off. Anal. Chem. 59: 617-621.

Cochrane, W.P., Singh, J., Miles, W., Wakeford, B. and Scott, J. 1981a. Analysis of technical and formulated products of 2,4-dichlorophenoxy acetic acid for the presence of chlorinated dibenzo-p-dioxins. In Impact of chlorinated dioxins and related compounds on the environment. Edited by O. Hutzinger, R.W. Frei, E. Merian and F. Pocchiari. Pergamon Press, Oxford. pp. 209-213 (In Press).

Cochrane, W.P., Singh, J., Miles, W. and Wakeford, B. 1981b. Determination of chlorinated dibenzo-p-dioxin contaminants in 2,4-D products by gas chromatography - mass spectrometric techniques. Adv. Chromatogr. (submitted).

Cockerham, L.S., Young, A.L. and Thalken, C.E. 1980. Histopathological and ultrastructural studies of liver tissue from TCDD-exposed beach mice (Peromyscus polionotus). Frank J. Sieler Res. Lab., U.S. Air Force Academy, Colorado 80840.

Cohen, G.M., Brachen, W.M., Radhakrishnan, P.I., Berry, D.L., Selkirk, J.K. and Slaga, T.J. 1979. Anticarcinogenic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on benzo(a)pyrene and 7,12-dimethylbenz(a)anthracene tumor induction and its relationship to DNA binding. Cancer Res. 39: 4027-4033.

Commoner, B. 1976. Reliability of bacterial mutagenesis techniques to distinguish carcinogenic and non-carcingenic chemicals. US Environmental Protection Agency. EPA-600/1-76-022. 103 pp.

Cook, J.A., Diluzio, N.R. and Hoffman, E.O. 1975. Factors modifying susceptibility to bacterial endotoxin: the effect of lead and cadmium. Crit. Rev. Toxicol. 3: 201-209.

Courtney, K.D. 1976. Mouse teratology studies with chlorodibenzo-p-dioxins. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 16: 674-681.

Courtney, K.D. and Moore, J.A. 1971. Teratology studies with 2,4,5-trichlorophenoxy acetic acid and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Toxicol. Appl. Pharmacol. 20: 396-403.

Courtney, K.D., Gaylor, D.W., Hogan, M.D., Falk, M.L., Bates, R.R. and Mitchell, I. 1970. Teratogenic evaluation of 2,4,5-T. Science 168: 864-866.

Cranmer, M. and Freal, J. 1970. Gas chromatographic analysis of pentachlorophenol in human urine by formation of alkyl ethers. Life Sci. 9: 121-128.

Crosby, D.G. 1981. The environmental chemistry of pentachlorophenol. Int. Union Pure Appl. Chem. Rpt. Pest. MS 78 pp.

Crosby, D.G., Wong, A.S., Plimmer, J.P. and Woolson, E.A. 1971. Photodecomposition of chlorinated dibenzo-p-dioxins. Science 173: 748-749.

Crummett, W.B. (1981). Personal communication to M.J. Boddington. Dow Chemical Co., Midland, Michigan.

Crummett, W.B. and Stehl, R.H. 1973. Determination of chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in various materials. Environ. Health Persp. 5: 15-25.

Crummett, W.B., Bumb, R.R., Lamparski, L.L., Mahle, N.H., Nestrick, T.J. and Whiting, L.W. 1981. Environmental chlorinated dioxins from combustion - The trace chemistries of fire hypothesis. In Impact of chlorinated dioxins and related compounds on the environment. Edited by O. Hutzinger, R.W. Frei, E. Merian, F. Pocchiari. Pergamon Press, Oxford. pp. 253-263 (In Press).

Crump, K.S., Guess, H.A. and Deal, K.L. 1977. Confidence intervals and tests of hypothesis concerning dose response relations inferred from animal carcinogenicity data. Biometrics 33: 437-451.

Czeizel, E. and Kirâly, J. 1976. Chromosome examinations in workers producing Klorinol and Buvinol. In The development of a pesticide as a complex scientific task. Edited by L. Bânki. Medicina: Budapest. pp 239-256.

Delvaux, E.L., Verstraets, J., Hautfenne, A., DeSart, F. and Goffin, G. 1975. Les polychlorodibenzo-p-dioxins. Toxicology 3: 187-206.

DeRoos, F.L. and Bjorseth, A. 1979. TCDD analysis of fly ash sample. US EPA Rpt prepared by Batelle Columbus Laboratories. June 15, 1979.

DiDomenico, A., Silano, V., Viviano, G. and Zapponi, G. 1980. Accidental release of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) at Seveso, Italy. V. Environmental persistence of TCDD in soil. Ecotoxicol. Environ. Safety 4: 339-345.

DiGiovanni, J., Berry, D.L., Gleason, G.L., Kishore, G.S. and Slaga, T.J. 1980. Time dependent inhibition by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin of skin tumorigenesis with polycyclic hydrocarbons. Cancer Res. 40: 1580-1587.

Dobbs, A.J. and Grant, C. 1979. Photolysis of highly chlorinated dibenzo-p-dioxins by sunlight. Nature 278: 163-165.

Dow Chemical Co. 1978. The trace chemistries of fire - a source of and routes for entry of chlorinated dioxins into the environment. The Chlorinated Dioxin Task Force. Dow Chemical Co., Midland, Michigan. 46 pp. plus Appendices.

Edwards, J.B. 1977. Combustion: The formation and emission of trace species. Ann. Arbor. Sci. Publ., Ann Arbor, Michigan.

Eiceman, G.A., Clement, R.E. and Karasek, F.W. 1979. Analysis of fly ash from municipal incinerators for trace organic compounds. Anal. Chem. 51: 2343-2350.

Eiceman, G.A., Viau, A.C., Karasek, F.W. 1980. Ultrasonic extraction of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and other organic compounds from fly ash from municipal incinerators. Anal. Chem. 52: 1492-1496.

Eiceman, G.A., Clement, R.E. and Karasek, F.W. 1981. Variations in concentrations of organic compounds including polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polynuclear aromatic hydrocarbons in fly ash from a municipal incinerator. Anal. Chem. 53: 955-959.

Enviro Control Inc. 1981. TCDD (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin). Draft Rpt. prepared by Enviro Control Inc. Rockville, MD 20852 (MS 48 pp).

Environment Canada. 1979. Monitoring environmental contamination from chlorophenol contaminated wastes generated in the wood preservation industry. Environmental Protection Service, Pacific and Yukon Region, Environment Canada. Prog. Rpt. 79-24. (Prepared by Can Test Ltd. and E.V.S. Consultants Ltd.).

EPA. 1978a. Pesticide programs. Rebuttable presumption against registration and continued registration of pesticide products containing 2,4,5-trichlorophenol and its salts. Fed. Regist. 43(149): 34026-34054.

EPA. 1978b. Pesticide programs. Rebuttable presumption against registration and continued registration of pesticide products containing pentachlorophenol. Fed. Regist. 43(202): 48443-48617.

EPA. 1978c. Report of the ad hoc study group on pentachlorophenol contaminants. US Environmental Protection Agency. EPA/SAB/78/001. 170 pp.

EPA. 1978d. At-sea incineration of herbicide orange on board the M/T Vulancus. US Environmental Protection Agency. EPA-600/2-7-086.

EPA. 1981. Creosote, inorganic arsenicals, pentachlorophenol position document 2/3. Office Pesticide Programs, US Environmental Protection Agency. 721 pp.

Esposito, M.P., Tiernan, T.O. and Dryden, F.E. 1980. Dioxins. US Environmental Protection Agency. EPA-600/2-80-197. 351 pp.

Facchetti, S., Fornari, A. and Montagna, M. 1980. Distribution of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the tissues of a person exposed to the toxic cloud at Seveso. Adv. Mass Spectrom. 8B: 1405-1414.

Faith, R.E. and Luster, M.I. 1979. Investigations on the effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin (TCDD) on parameters of various immune functions. Ann. N.Y. Acad. Sci. 320: 564-571.

Faith, R.E., Luster, M.I. and Moore, J.A. 1978. Chemical separation of helper cell function and delayed hypersensitivity responses. Cell. Immunol. 40: 275-284.

Fanelli, R., Bertoni, M.P., Bonfanti, M., Castelli, M.G., Chiabrando, C., Martelli, G.P., Noe, M.A., Noseda, A., Garrattini, S., Binaghi, C., Marazza, V., Pezza, F., Pozzoll, D. and Cicognetti, G. 1980a. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin levels in cow's milk from the contaminated area of Seveso, Italy. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 24: 634-639.

Fanelli, R., Bertoni, M.P., Bonfanti, M., Castelli, M.G., Chiabrando, C., Martelli, G.P., Noe, M.A., Noseda, A. and Sbarra, C. 1980b. Routine analysis of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin in biological samples from the contaminated area of Seveso, Italy. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 24: 818-823.

Firestone, D. 1977a. Chemistry and analysis of pentachlorophenol and its contaminants. FDA By-lines 2: 57-89.

Firestone, D. 1977b. Determination of polychlorodibenzo-ρ-dioxins and polychlorodibenzofurans in commercial gelatins by gas-liquid chromatography. J. Agric. Food Chem. 25: 1274-1280.

Firestone, D., Clower, M. Jr., Borsetti, A.P., Teske, R.H. and Long, P.E. 1979. Polychlorodibenzo-ρ-dioxin and pentachlorophenol residues in milk and blood of cows fed technical pentachlorophenol. J. Agric. Food Chem. 27: 1171-1177.

Flick, D.F., Firestone, D., Ress, J. and Allen, J.R. 1973. Studies of the chick edema disease. 10. Toxicity of chick edema factors in the chick, chick embryo and monkey. Poultry Sci. 52: 1637-1641.

Frank, R., Sirons, G.J., Campbell, R. and Mewett, D. 1981. Residues of chlorophenoxy herbicides and picloram on wild berries treated along rights-of-ways and at conifer release sites in Ontario, 1979-1981. Provincial Pesticide Residue Testing Laboratory, Ontario Ministry Agriculture Food, Draft MS. 19 pp.

Fries, G.F. and Marrow, G.S. 1975. Retention and excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin by rats. J. Agric. Food Chem. 23: 265-269.

Frigerio, A. and Fanelli, R. 1978. Identification and quantitative determination of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in animals from contaminated areas: The Seveso case. Cron. Chim. 55: 3-6.

Frost, A.A. and Pearson, R.G. 1961. (2nd ed). Kinetics and mechanism: A study of homogeneous chemical reactions. J. Wiley and Sons Inc., New York.

FSC (Food Safety Council). 1978. Proposed system for food safety assessment. Food Cosmet. Toxicol. 16 (suppl. 2): 109-136.

Garrett, C.L. 1980. Fraser River estuary study. Water quality. Toxic organic contaminants. Rpt. Gov. Canada and Prov. B.C. 123 pp.

Gasiewicz, T.A. and Neal, R.A. 1979. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin tissue distribution, excretion and effects on clinical parameters in guinea pigs. Toxicol. Appl. Pharmacol. 51: 329-339.

Gaylor, D.W. and Shapiro, R.E. 1979. Extrapolation and risk estimation for carcinogenesis. In New concepts in safety evaluation (Part 2). Edited by M.A. Mehlman, R.E. Shapiro and H. Blumenthal. J. Wiley and Sons Inc., New York. Adv. Modern Toxicol. 1: 65-87.

Gebefügi, I., Parlar, H. and Korte, F. 1979. Occurrence of pentachlorophenol in enclosed environments. Ecotoxicol. Environ. Safety 3: 269-300.

Gillette, R. 1974. Cancer and the environment. 11: Groping for new remedies. Science 186: 242-245.

Goldmann, P.J. 1973. Schwerste akute Chloracne eine Massen-Intoxikation durch 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Hautarzt. 24: 149-152.

Goldstein, J., McKinney, J.D., Lucier, G.W., Hickman, P., Bergman, H. and Moore, J.A. 1976. Toxicological assessment of hexachlorobiphenyl isomers and 2,3,7,8-tetrachlorobiphenyl isomers and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran in chicks. II. Effects on drug metabolism and porphyrin accumulation. Toxicol. Appl. Pharmacol 36: 81-92.

Goldstein, J.A., Friesen, M., Linder, R.E., Hickman, P., Hass, J.R. and Bergman, H. 1977. Effects of pentachlorophenol on hepatic dry-metabolizing enzymes and porphyria related to contamination with chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans. Biochem. Pharmacol. 26: 1549-1557.

Green, S. and Moreland, F.S. 1975. Cytogenetic evaluation of several dioxins in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 33: 161 (abstract).

Green, S., Moreland, F. and Sheu, C. 1977. Cytogenetic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on rat bone marrow cells. FDA By-Lines 6: 292-294.

Greig, J.B. 1979. The toxicology of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and its structural analogues. Ann. Occup. Hyg. 22: 411-420.

Greig, J.B. and DeMatteis, F. 1973. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on drug metabolism and hepatic microsomes of rats and mice. Environ. Health Persp. 5: 211-219.

Greig, J.B., Jones, G., Butler, W.H. and Barnes, J.M. 1973. Toxic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Food Cosmet. Toxicol. 11: 585-595.

Guenthner, T.M., Fysh, J.M. and Nebert, D.W. 1979. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin: Covalent binding of reactive metabolic intermediates principally to protein in vitro. Pharmacology 19: 12-22.

Gunningham, H.M. and Williams, D.F. 1972. Effect of tetrachlorodibenzo-p-dioxin on growth rate and the synthesis of lipids and proteins in rats. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 7: 45-51.

Hallett, D.J. and Norstrom, R.J. 1980. TCDD (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin) in Great Lakes herring gulls. Attached to Statement by Minister of Environment, Rt. Hon. J. Roberts, Dec. 2, 1980.

Halling, H. 1977. Misstänkt samband mellan hexaklorofenexposition och missbildningsbörd. Lakartidningen 75: 542.

Halter, M.T. and Johnson, H.E. 1977. A model system to study the desorption and biological availability of PCB in hydrosoils. In Aquatic toxicology and hazard evaluation. Edited by F.L. Mayer and J.L. Hamelink. ASTM STP 634: 178-195.

Hamaker, J.W. and Thompson, J.M. 1972. Adsorption. In Organic chemicals in the soil environment. Edited by C.A.I. Goring and J.W. Hamaker. Dekker, New York. 1: 51-144.

Hansch, C. and Leo, A. 1979. Substitution constants for correlation analysis in chemistry and biology. J. Wiley and Sons Inc., Toronto. 339 pp.

Harless, R.L. and Lewis, R.G. 1981. Quantitative determination of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin residues by gas chromatography/mass spectrometry. In Impact of chlorinated dioxins and related compounds on the environment. Edited by O. Hutzinger, R.W. Frei, E. Merian, and F. Pocchiari. Pergamon Press, Oxford. pp. 25-35 (In Press).

Harless, R.L., Oswald, E.O., Wilkinson, M.K., Dupuy, A.E.Jr., McDaniel, D.D. and Han Tai. 1980. Sample preparation and gas chromatography-mass spectrometry determination of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin. Anal. Chem. 52: 1239-1245.

Harris, J.C., Anderson, R.C., Goodwin, B.E. and Rechsteiner, C.E. 1981. Dioxin emissions from combustion sources: A review of the current state of knowledge. A.D. Little Inc. Rpt. to Research Committee on Industrial Municipal Wastes. Am. Soc. Mech. Eng., New York.

Hawkes, C.L. and Norris, L.A. 1977. Chronic oral toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin (TCDD) to rainbow trout. Trans. Am. Fish. Soc. 106: 641-645.

Hay, A. 1979. Accidents in trichlorophenol plants: A need for realistic surveys to ascertain risks to health. Ann. N.Y. Acad. Sci. 320: 321-324.

Heath, R.G., Spann, J.W., Krettzer, J.F. and Vance, C. 1970. Effects of PCBs on birds. Proc. 15th Int. Ornithol. Congr., The Hague. pp 475-485.

Helder, T. 1980. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin (TCDD) on early life stages of the pike (Esox lucius L.). Sci. Total Environ. 14: 255-264.

Helder, T. 1981. The effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin (TCDD) on early life stages of rainbow trout (Salmo gairdneri, Richardson). Toxicology 19: 101-112.

Helling, C.S., Isensee, A.R., Woolson, E.A., Ensor, P.D.J., Jones, G.E., Plimmer, J.R. and Kearney, P.C. 1973. Chlorodioxins in pesticides, soils and plants. J. Environ. Qual. 2. 171-178.

Hemmingsen, A.M. 1960. Energy metabolism as related to body size and respiratory surfaces, and its evolution. Copenhagen: Rept. Steno Mem. Hosp. 9: 1-110.

Henke, J.W., Nen, M.A., Kociba, R.J. and Rao, K.S. 1981. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin:acute oral toxicity in hamsters. Toxicol. Appl. Pharmacol. 59: 405-407.

Horn, E.G., Hetling, L.J. and Tofflemire, T.J. 1979. The problem of PCBs in the Hudson River system. Ann. N.Y. Acad. Sci. 320: 591-609.

Huff, J.E., Moore, J.A., Saracci, R. and Tomatis, L. 1980. Long-term hazards of polychlorinated dibenzodioxins and polychlorinated dibenzofurans. Environ. Health. Persp. 36: 221-240.

Hussain, S., Ehrenberg, L., Löfroth, G. and Gejvall, T. 1972. Mutagenic effects of TCDD on bacterial systems. Ambio 1: 32-33.

Hutzinger, O, Frei, R.W., Merian, E. and Pocchiari, F. (eds). 1981a. Impact of chlorinated dioxins and related compounds on the environment. Pergamon Press, Oxford (In Press).

Hutzinger, O., Choudhry, G.G. and Olie, K. 1981b. Mechanisms in the thermal formation of polychlorinated dibenzo-ρ-dioxins and related compounds. In Impact of chlorinated dioxins and related compounds on the environment. Edited by O. Hutzinger, R.W. Frei, E. Merian and F. Pocchiari. Pergamon Press, Oxford. pp. 275-301 (In Press).

IARC. 1977. Chlorinated dibenzodioxins. In Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. 15: 41-102.

ICRP. 1975. Report of the task group on Reference man. International Commission on Radiological Protection #23. Pergamon Press, Toronto.

Iida, T., Nakanishi, M. and Goto, K. 1974. Investigations on poly (vinyl chloride) and its mechanism. J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed. 12: 737-749.

IJC. 1980. Polychlorinated dibenzodioxins. In Rpt of the Aquatic Ecosystem Objectives Committee to the Great Lakes Science Advisory Board. International Joint Commission. pp. 26-40.

Isensee, A.R. 1978. Bioaccumulation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin. Ecol. Bull. 27: 255-262.

Isensee, A.R. and Jones, G.E. 1971. Absorption and translocation of root and foliage applied 2,4-dichlorophenol, 2,7-dichlorodibenzo-ρ-dioxin and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin. J. Agric. Food Chem. 19: 1210-1214.

Isensee, A.R. and Jones, G.E. 1975. Distribution of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin (TCDD) in an aquatic model ecosystem. Environ. Sci. Technol. 9: 668-672.

Jansson, B., Sundström, G. and Ahling, B. 1978. Formation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins during combustion of chlorophenol formulations. Sci. Total Environ. 10: 209-217.

Jirasek, L., Kalensky, J., Kuber, K., Pazderova, J. and Lukas, E. 1974. Acne chlorina, porphyria cutanea and other manifestations of general intoxication during the manufacture of herbicides. Czech. Dermatol. 49: 145-157.

Jones, K.G. and Sweeney, G.D. 1977. Association between induction of aryl hydrocarbon hydroxylase and depression of uroporphyrinogen decarboxylase activity. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 17: 631-637.

Jones, P. 1981. Chlorinated phenols in the environment. Environmental Protection Service, Environment Canada. Economic and Technical Review Rpt. EPS-3-EC-81-2. 434 pp.

Karasek, F.W. 1980. Dioxins from garbage: previously unknown source of toxic compounds is being uncovered using advanced analytical instrumentation. Can. Res. 1316: 50, 52, 54, 56.

Karickhoff, S.W., Brown, D.S. and Scott, T.A. 1979. Sorption of hydrophobic pollutants on natural sediment. Water Res. 13: 241-248.

Kearney, P.C., Woolson, E.A., Ellington, C.R.J. 1972. Persistence and metabolism of chlorodioxins in soils. Environ. Sci. Technol. 6: 1017-1019.

Kenaga, E.E. 1975. The evaluation of the safety of 2,4,5-T to birds in areas treated for vegetation control. Residue Rev. 59: 1-19.

Kenaga, E.E. 1980a. Predicted bioconcentration factors and soil sorption coefficients of pesticides and other chemicals. Ecotoxicol. Environ. Safety 4: 26-38.

Kenaga, E.E. 1980b. Correlation of bioconcentration factors of chemicals in aquatic and terrestrial organisms with their physical and chemical properties. Environ. Sci. Technol. 14: 553-556.

Khera, K.S. and Ruddick, J.A. 1973. Polychlorodibenzo-p-dioxins: Perinatal effects and the dominant lethal test in Wistar rats. Adv. Chem. Ser. 120: 70-84.

Kimble, B.J. and Gross, M.L. 1980. Tetrachlorodibenzo-p-dioxin quantitation in stack collected fly ash. Science 207: 59-61.

Kimbrough, R. 1974. The toxicity of polychlorinated polycyclic compounds and related compounds. Crit. Rev. Toxicol. 2: 445-489.

Kimbrough, R. 1979. The carcinogenic and other chronic effects of persistent halogenated organic compounds. Ann. N.Y. Acad. Sci. 320: 415-418.

Kimbrough, R.D. (ed). 1980. Halogenated biphenyls, terphenyls, napthalenes dibenzodioxins and related products. Top. Environ. Health 4: 406 pp.

Kimbrough, R.D. and Linder, R.E. 1978. The effect of technical and purified pentachlorophenol on the rat liver. Toxicol. Appl. Pharmacol. 46: 151-162.

Kimbrough, R.D., Linder, R.E. and Gaines, T.B. 1972. Morphological changes in liver of rats fed polychlorinated biphenyls. Arch. Environ. Health 25: 354-364.

Kimbrough, R.D., Carter, C.D., Liddle, J.A., Cline, R.E. and Phillips, P.E. 1977. Epidemiology and pathology of a tetrachlorodibenzo-p-dioxin poisoning episode. Arch. Environ. Health 32: 77-86.

Kirsch, R., Fleischer, G., Kamisaka, K. and Arias, J.M. 1975. Structural and functional studies of ligandin, a major renal organic anion binding protein. J. Clin. Invest. 55: 1009-1019.

Klecka, G.M. and Gibson, D.T. 1980. Metabolism of dibenzo-p-dioxin and chlorinated dibenzo-para-dioxins by a Beijerinckia species. Appl. Environ. Microbiol. 39: 288-296.

Klemmer, H.W., Wong, L. Sato, M.M., Reichert, E.L., Korsak, R.J. and Rashad, M.N. 1980. Clinical findings in workers exposed to pentachlorophenol. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 9: 715-725.

Knutson, J.C. and Poland, A. 1980. 2,3,7,8-Tetrachloro-p-dioxin: Failure to demonstrate toxicity in twenty-three cultured cell types. Toxicol. Appl. Pharamcol. 54: 377-383.

Kobayashi, T. and Ikezawa, T. 1975. Physical and chemical properties of particles emitted from boilers. Hyogo-Ken Kogai Kenkyusho Kenkyu Hokoku 7: 1-7.

Kociba, R.J., Keeler, P.A., Park, C.N. and Gehring, P.J. 1976. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD): Results of a 13-week oral toxicity study in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 35: 553-574.

Kociba, R.J., Keyes, D.G., Beyer, J.E., Carreson, R.M., Wade, E.E., Dittenber, D.A., Kalmins, R.P., Frauson, L.F., Park, D.N., Barnard, S.D., Hummel, R.A. and Humiston, C.G. 1978. Results of a two year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 46: 279-303.

Kociba, R.J., Keyes, D.G., Beyer, J.E., Carreson, R.M. and Gehring, P.J. 1979. Long term toxicologic studies of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in laboratory animals. Ann. N.Y. Acad. Sci. 320: 397-404.

Kohl, F.-V. and Rudigen, H.W. 1980. Retinoids inhibit 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin induced activity of benzo(a)pyrene metabolizing enzymes in human diploid fibroblasts. Carcinogenesis 1: 733-737.

Kovar, J. and Kreswki, D.R. 1981. Statistical procedures for low dose extrapolation of quantal response toxicity data. Presented at Computer Science and Statistics, 13th symposium on the interface. March 12, 13, Pittsburgh, Pennsylvania.

Kozak, V.P., Simsiman, G.V., Chesters, G., Stensby, D. and Harkin, J. 1979. Reviews of the environmental effects of pollutants. XI Chlorophenols. US Environmental Protection Agency. EPA-600/1-79-012. 491 pp.

Krause, Chr. and Englert, N. 1980. Zur gesundheitlichen Bewertung pentachlorphenolhaltiger Holzschutzmittel in Wohnräumen. Holz Roh Werkst. 38: 429-432.

Krishnan, S. and Hites, R.A. 1980. Chlorinated organic compounds formed in a methane - dichloromethane flame. Chemosphere 9: 679-681.

Kuroki, H., Masuda, Y., Yoshihara, J. and Yosimura, H. 1980. Accumulation of polychlorinated dibenzofurans in the livers of monkeys and rats. Food Cosmet. Toxicol. 18: 387-392.

Lahaniatis, H., Parlar, H. and Korte, F. 1977. Beitrage zur okologischen chemie CXXXII Uber das Vorkommen chlorierter Kohlenwasserstoffe in Flugaschen von Müllverbrennungsanlagen. Chemosphere 6: 11-16.

Lamb, Guay Inc. 1979. Outlook for the Canadian treated wood industry, 1978-1983. Lamb, Guay Inc., Montreal.

Lamberton, J., Griffin, D., Arbogast, B., Inman, R. and Deinzer, M. 1979. The determination of polychlorodibenzo-p-dioxins in pentachlorophenol and wood treatment solutions. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 40: 816-822.

Lamparski, L.L. and Nestrick, T.J. 1980. Determination of tetra-, hexa-, hepta-, and octachlorodibenzo-p-dioxin isomers in particulate samples at parts per trillion levels. Anal. Chem. 52: 2045-2054.

Lamparski, L.L., Stehl, R.H. and Johnson, R.L. 1980. Photolysis of pentachlorophenol-treated wood. Chlorinated dibenzo-p-dioxin formation. Environ. Sci. Technol. 14: 196-200.

Langhorst, M.L. and Shadoff, L.A. 1980. Determination of parts-per-trillion concentrations of tetra-, hexa-, hepta-, and octachlorodibenzo-p-dioxins in human milk samples. Anal. Chem. 52: 2037-2044.

Larson, J.W. (ed) 1978. Organic chemistry of coal. Am. Chem. Soc., Washington, D.C.

Lasiewski, R.C. and Dawson, W.R. 1967. A re-examination of the relation between standard metabolic rate and body weight in birds. Condor 69: 13-23.

Lasiewicz, K., Lojewska, D. and Grzesiak, P. 1976. Emission of solid gaseous pollutants from oil-fire heating and power plants. Ochr. Powietrza 10: 127-129.

Leighton, P.A. 1961. Photochemistry of air pollution. Academic Press, N.Y.

Levin, J.O, and Nilsson, C.A. 1977. Chromatographic determination of polychlorinated phenols, phenoxyphenols, dibenzofurans, and dibenzodioxins in wood-dust from worker environments. Chemosphere 6: 443-448.

Levin, J.O., Rappe, C., and Nilsson, C.A. 1976. Use of chlorophenols as fungicides in sawmills. Scand. J. Work Environ. Health 2: 71-81.

Liberti, A. and Hutzinger, O. 1981. Summary. In Impact of chlorinated dioxins and related compounds on the environment. Edited by O. Hutzinger, R.W. Frei, E. Merian and F. Pocchiari. Pergamon Press, Oxford. p. 607 (In Press).

Liberti, A., Brocco, D., Allegrini, I., Cecinato, A. and Possanzin, M. 1978. Solar and UV photo decomposition of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the environment. Sci. Total Environ. 10: 97-104.

Libich, S., To, J.C., Frank, R. and Sirons, G.J. 1981. Occupation exposure of herbicide applicators to herbicides used along Ontario Hydro rights-of-way. Provincial Pesticide Residue Testing Laboratory, Ontario Ministry Agriculture Food. Draft MS. 27 pp.

Lindahl, R., Rappe, C. and Buser, H.R. 1980. Formation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) from the pyrolysis of polychlorinated diphenyl ethers. Chemosphere 9: 351-361.

Liss, P.S. and Slater, P.G. 1974. Flux of gases across the air-sea interface. Nature 247: 181.

Loomis, T.A., Shadoff, L.A. and Langhorst, M.L. 1981. Chlorinated dibenzo-dioxins in human milk and their toxicological significance. Toxicol. Appl. Pharmacol. (submitted).

Lustenhouwer, J.W.A., Olie, K. and Hutzinger, O. 1980. Chlorinated dibenzo-p-dioxins and related compounds in incinerator effluents. A review of measurements and mechanisms of formation. Chemosphere 9: 501-522.

Luster, M.I. and Faith, R.E. 1979. Assessment of immunologic alterations caused by halogenated aromatic hydrocarbons. Ann. N.Y. Acad. Sci. 320: 572-578.

Luster, M.I., Clark, G., Lawson, L.D. and Faith, R.E. 1979. Effects of brief in vitro exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on mouse lymphocytes. J. Environ. Pathol. Toxicol. 2: 965-977.

Mackay, D. 1978. Volatilization of pollutants from water. In Aquatic pollutants: Transformation and biological effects. Edited by O. Hutzinger, I.H. Van Lelyveld and B.C.J. Zoeteman. Pergamon Press, Toronto. pp. 175-185.

Mackay, D. and Wolkoff, A.W. 1974. Rate of evaporation of low solubility contaminants from water bodies to atmosphere. Environ. Sci. Technol. 8: 611-614.

Magee, P.N. 1977. Extrapolation of cellular and molecular level studies to the human situation. J. Toxicol. Environ. Health 2: 1415-1424.

Mahle, N.H. and Whiting, L.I. 1980. The formation of chlorobenzo-p-dioxins by air oxidation and chlorination of bituminous coal. Chemosphere 9: 693-699.

Mahle, N.H., Higgins, H.S. and Getzendaner, M.E. 1977. Search for the presence of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in bovine milk. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 18: 123-130.

Marshall, W.K. and Roberts, J.R. 1977. Simulation modelling of the distribution of pesticides in ponds. In Proceedings of a symposium on Fenitrothion. The long-term effects of its use in forest ecosystems. Edited by J.R. Roberts, R. Greenhalgh, W.K. Marshall. National Research Council of Canada. NRCC #16073.

Matsumura, F. and Benezet, H.J. 1973. Studies on the bioaccumulation and microbial degradation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Environ. Health Persp. 5: 253-258.

Matthews, H.B. and Kato, S. 1979. The metabolism and disposition of halogenated aromatics. Ann. N.Y. Acad. Sci. 320: 131-137.

May, G. 1973. Chloracne from the accidental production of tetrachlorodibenzodioxin. Br. J. Ind. Med. 30: 276-283.

McCornell, E.E. 1981. Acute and chronic toxicity, carcinogenicity, reproduction, teratogenesis and mutagenesis in animals. In Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxins and related products. Edited by R. Kimbrough. Top. Environ. Health 4: 109-150.

McConnell, E.E. and Moore, J.A. 1979. Toxicopathology characteristics of the halogenated aromatics. Ann. N.Y. Acad. Sci. 320: 138-150.

McConnell, E.E., Moore, J.A., Haseman, J.K. and Harris, M.W. 1978a. The comparative toxicity of chlorinated dibenzo-p-dioxins in mice and guinea pigs. Toxicol. Appl. Pharmacol. 44: 335-356.

McConnell, E.E., Moore, J.A. and Dalgard, D.W. 1978b. Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Rhesus monkeys (Macaca mulatta) following a single oral dose. Toxicol. Appl. Pharmacol. 43: 175-187.

McConnell, E.E., Moore, J.A., Gupta, B.N., Rakes, A.H., Luster, M.I., Goldstein, J.A., Haseman, J.K. and Parker, C.E. 1980. The chronic toxicity of technical and analytical pentachlorophenol in cattle. 1. Clinicopathology. Toxicol. Appl. Pharmacol. 52: 468-490.

McKinney, J.D., Chae, K., Gupta, B.N., Moore, J.A. and Goldstein, J.A. 1976. Toxicological assessment of hexachlorobiphenyl isomers and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran in chicks. 1. Relationship of chemical parameters. Toxicol. Appl. Pharmacol. 36: 65-80.

McLeod, H.A. 1980. Personal Communication to P. Jones. Health Protection Branch, Health and Welfare Canada.

McLeod, H.A. 1981a. Personal Communication to M.J. Boddington. Health Protection Branch, Health and Welfare Canada.

McLeod, H.A. 1981b. Personal Communication to M.J. Boddington. Health Protection Branch, Health and Welfare Canada.

Mercier, M.P., Gilbert, P., Roberfroid, M. and Poncelet, F. 1978. Mutagenic study of chlorinated derivatives of azobenzene. Arch. Int. Physiol. Biochim. 8614: 950-951.

Metcalfe, L.D. 1972. Proposed source of chick edema factor. J. Assoc. Off. Anal. Chem. 55: 542-546.

Miller, R.A., Norris, L.A. and Loper, B.R. 1979. The response of coho salmon and guppies to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin (TCDD) in water. Trans. Am. Fish. Soc. 108: 401-407.

Mitchum, R.K., Moler, G.F. and Korfmacher, N.A. 1980. Combined capillary gas chromatography/atmospheric pressure negative chemical ionization/mass spectrometry for the determination of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin in tissue. Anal. Chem. 52: 2278-2282.

Monsanto Industrial Chemical Co. 1972. Personal Communication to J.R. Roberts. In Roberts et al. 1978; National Research Council Canada. NRCC #16077.

Moore, J.A. (ed) 1973. Perspective on chlorinated dibenzodioxins and dibenzofurans. Environ. Health Persp. 5: 313 pp.

Moore, J.A., Gupta, B.N., Zinkl, J.G. and Vos, J.G. 1973. Post-natal effects of maternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin (TCDD). Environ. Health Persp. 5: 81-85.

Moore, T. 1957. Vitamin A. Elsevier Publ. Co., Amsterdam.

Morita, M. and Oishi, S. 1977. Clearance and tissue distribution of polychlorinated dibenzofurans in mice. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 18: 61-66.

Morrison, A.B. 1971. The Canadian approach to acceptable daily intakes of mercury in foods. Proc. Symp. Mercury in Man's Environment. Royal Soc. Can. pp. 157-164.

Mousseau, P., and Lagrenade, M.C. 1980. Succès de reproduction et contaminants présents chez le Goéland à bec cerclé du sud-ouest de Québec. Canadian Wildlife Service, Environment Canada. Rpt by Centre de recherches écologiques de Montréal, Université de Montréal.

Munro, I.C. 1977. Considerations in chronic toxicity testing, the chemical, the dose, the design. J. Environ. Pathol. Toxicol. 1: 183-197.

Munro, I.C. and Krewski, D.R. 1981. Risk assessment and regulatory decision making. Food Cosmet. Toxicol. (In Press).

Murray, F.J., Smith, F.A., Nitschke, K.D., Humiston, C.G., Kociba, R.J. and Schwetz, B.A. 1979. Three generation reproduction study of rats given 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin (TCDD) in the diet. Toxicol. Appl. Pharmacol. 50: 241-252.

Nagayama, J., Todudome, S. and Kuratsune, M. 1980. Transfer of polychlorinated dibenzofurans to the fetuses and offspring of mice. Food Cosmet. Toxicol. 18: 153-157.

NAS. 1972. Particulate polycyclic organics matter. Committee Biol. Effects Atmosph. Pollutants, National Academy of Sciences, Washington, D.C.

NAS. 1976. Chlorine and hydrogen chloride. National Academy of Sciences, Washington, D.C. 282 pp.

NAS. 1977. Drinking water and health. National Acadamy of Sciences, Washington, D.C. 939 pp.

Nau, H. and Bass, R. 1981. Transfer of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin (TCDD) to the mouse embryo and fetus. Toxicology 20: 299-308.

NCI. 1979. Bioassay of 2,7-dichlorodibenzo-ρ-dioxin (DCDD) for possible carcinogenicity. Carcinogenesis Testing Program, National Cancer Institute. Tech. Rpt. Ser. #123. NTIS Dept. Comm. PB290570.

NCI. 1980a. Bioassay of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin (gavage study). Carcinogenesis Testing Program, National Cancer Institute. DHHS Publ. # (NIH) 80-1765. (original unseen).

NCI. 1980b. Bioassay of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin for possible carcinogenicity. Carcinogenesis Testing Program, National Cancer Institute. Tech. Rpt. 201. DHHS Publ. # (NIH) 80-1757. (original unseen).

NCI. 1980c. Bioassay of a mixture of 1,2,3,6,7,8- and 1,2,3,7,8,9-hexachlorodibenzo-ρ-dioxins for possible carcinogenicity (gavage study). Carcinogenesis Testing Program, National Cancer Institute. DHHS Publ. # (NIH) 80-1754.

NCI. 1980d. Bioassay of a mixture of 1,2,3,6,7,8- and 1,2,3,7,8,9-hexachlorodibenzo-ρ-dioxins for possible carcinogenicity (dermal study). Carcinogenesis Testing Program, National Cancer Institute. DHHS Publ. # (NIH) 80-1755.

Neal, R.A., Beatty, P.W. and Gasiewicz, T.A. 1979. Studies on the mechanisms of toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin (TCDD). Ann. N.Y. Acad. Sci. 320: 204-213.

Nebert, D, Thorgeirsson, S. and Felton, J. 1976. Genetic differences in mutagenesis, carcinogenesis and drug toxicity. In In vitro metabolic activation in mutagenesis testing. Edited by F. de Serros, J. Folets, J. Bend and R. Philpot. Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam. pp 105-124.

Neely, W.B. 1979a. Estimating rate constants for the uptake and clearance of chemicals by fish. Environ. Sci. Technol. 13: 1506-1510.

Neely, W.B. 1979b. A preliminary assessment of the environmental exposure to be expected from the addition of a chemical to simulated aquatic ecosystem. Int. J. Environ. Stud. 13: 101-108.

Neely, W.B., Branson, D.R. and Blau, G.E. 1974. Partition coefficient to measure bioconcentration potential of organic chemicals in fish. Environ. Sci. Technol. 8: 1113-1115.

Nestrick, T.J. and Lamparski, L.L. 1981. Private communication to W.B. Crummett. Dow Chemical Co., Midland, Michigan.

Neubert, D., Zens, P., Rothenwaller, A. and Merker, H.J. 1973. A survey of the embryotoxic effects of TCDD in mammalian species. Environ. Health Persp. 5: 67-70.

Nicholson, W.J. and Moore, J.A. (eds). 1979. Health effects of halogenated aromatic hydrocarbons. Ann. N.Y. Acad. Sci. 320: 730 pp.

Nisbet, I.C.T. 1976. Criteria document for PCBs. US Environmental Protection Agency. EPA-440/9-76-021. 583 pp.

Nolan, K.J., Smith, F.A. and Hefner, J.G. 1979. Elimination and tissue distribution of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in female guinea pigs following a single oral dose. Toxicol. Appl. Pharmacol. 48: A162.

Norback, D.H. 1975. Tissue distribution and excretion of octachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 32: 330-338.

Norman, R.L., Johnson, E.F. and Muller-Everhard, U. 1978. Identification of the major cytochrome P-450 form transplacentally induced in neonatal rabbits by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. J. Biol. Chem. 253: 8640-8647.

Norris, L.A. and Miller, R.A. 1974. The toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in guppies (Poecilia reticulata, Peters). Bull. Environ. Contam. Toxicol. 12: 76-80.

Norstrom, R.J., McKinnon, A.E. and deFreitas, A.S.W. 1976. A bioenergetics - based model for pollutant accumulation by fish. Simulation of PCB and methylmercury residue levels in Ottawa River yellow perch (Perca flavescens). J. Fish. Res. Board Can. 33: 248-267.

Norstrom, R.J., Hallett, D.J. and Sonstegard, R.A. 1978. Coho salmon, (Oncorhynchus kisutch), and herring gulls, (Larus argentatus) as indicators of organo-chlorine contamination in Lake Ontario. J. Fish. Res. Board Can. 35: 1401-1409.

Oishi, S. and Hiraga, K. 1980. Effect of polychlorinated biphenyl dibenzofuran and dibenzo-p-dioxin on the susceptability of male mice to endotoxin. J. Environ. Sci. Health B15: 77-85.

Olie, K., Vermeulen, P.L. and Hutzinger, O. 1977. Chlorodibenzo-p-dioxins and chlorodibenzofurans are trace components of fly ash and flue gas of some municipal incinerators in the Netherlands. Chemosphere 6: 455-459.

Oliver, R.M. 1975. Toxic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-1,4-dioxin in laboratory workers. Br. J. Ind. Med. 32: 49-53.

Olson, J.R., Gasiewicz, T.A. and Neal, R.A. 1980a. Tissue distribution, excretion and metabolism of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the Golden Syrian hamster. Toxicol. Appl. Pharmacol. 56: 78-85.

Olson, J.R., Holscher, M.A. and Neal, R.A. 1980b. Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the Golden hamster. Toxicol. Appl. Pharmacol. 55: 67-78.

O'Mara, M.M. 1970. High temperature pyrolysis of poly(vinyl chloride): gas chromatographic-mass spectrometric analysis of the pyrolysis products from PVC resin and plastisols. J. Polym. Sci. A1. 8: 1887-1899.

Ormrod, S.W. 1979. Ammendments to the Pest Control Products Regulations. Agriculture Canada. Memorandum T-1-224. Feb. 23, 1979.

Ormrod, S.W. 1980. Changes in the regulatory status of the chlorophenols. Agriculture Canada. Memorandum T-1-229. Nov. 28, 1980.

Palmer, H.B. and Seery, D.J. 1973. Chemistry of pollutant formation in flames. Ann. Rev. Phys. Chem. 24: 235-262.

Parlar, H., Gaeb, S. and Gebefügi, I. 1978. Photochemical reactions of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) adsorbed on a silica gel. Pergamon Series on Environ. Sci. 1: 465-466.

Peakall, D.B., Lincer, J.L. and Bloom, S.E. 1972. Embryonic mortality and chromosomal alterations caused by Aroclor 1254 in ring doves. Environ. Health Persp. 1: 103-104.

Piper, W.N., Rose, J.Q. and Gehring, P.J. 1973. Excretion and tissue distribution of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. Environ. Health Persp. 5: 241-244.

Pitot, H.C., Goldsworthy, T. and Poland, H. 1980. Promotion by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin of hepatocarcinogenesis from diethylnitrosamine. Cancer Res. 40: 3616-3620.

Platonow, N.S. and Funnell, H.S. 1972. The distribution and some effects of PCBs (Aroclor 1254) in cockerels during prolonged feeding trial. Can. J. Comp. Med. 36: 89-93.

Plimmer, J.R. 1978. Photolysis of TCDD and trifluratin on silica and soil. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 20: 87-92.

Plimmer, J.R., U.I. Klingebiel, D.C., Crosby and Wong, A.S. 1973. Photochemistry of dibenzo-p-dioxins. Adv. Chem. Ser. 120: 44-54.

Pocchiari, F., Silano, V. and Zampiere, A. 1979. Human health effects from accidental release of tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) at Seveso, Italy. Ann. N.Y. Acad. Sci. 320: 311-320.

Poiger, H. and Schlatter, Ch. 1979. Biological degradation of TCDD in rats. Nature 281: 706-707.

Poiger, H. and Schlatter, Ch. 1980. Influence of solvents and adsorbents on dermal and intestinal absorption of TCDD. Food Cosmet. Toxicol. 18: 477-481.

Poland, A. and Glover, E. 1973. Chlorinated dibenzo-p-dioxins: Potent inducers of aminolevulinic acid synthetase and aryl hydrocarbon hydroxylase. II. A study of the structure - activity relationship. Mol. Pharmacol. 9: 736-747.

Poland, A. and Glover, E. 1980. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin: Studies on the mechanism in action. In The Scientific basis of toxicity assessment. Edited by H. Witschi. pp. 223-239.

Poland, A., Greenlee, W.F. and Kende, A.S. 1979. Studies on the mechanism of action of the chlorinated dibenzo-p-dioxins and related compounds. Ann. N.Y. Acad. Sci. 320: 214-230.

Rahn, H. and Ar, A. 1980. Gas exchange of the avian egg: time, structure and function. Am. Zool. 20: 477-484.

Ramel, C. (ed). 1978. Chlorinated phenoxy acids and their dioxins. Ecol. Bull. 27: 302 pp.

Ramsey, J.C., Hefirer. J.G., Karbowski, R.J., Braun, W.H. and Gehring, P.J. 1979. The in vivo biotransformation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 48: A162.

Rao, K.R. (ed). 1978. Pentachlorophenol: chemistry, pharmacology and environmental toxicology. Plenum Press, New York. 402 pp.

Rappe, C. and Buser, H.R. 1981. Occupational exposure to polychlorinated dioxins and dibenzofurans. Am. Chem. Soc. Symp. Ser. 149: 319-342.

Rappe, C., Marklund, S., Buser, H.R., and Bosshardt, H.P. 1978. Formation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) and dibenzofurans (PCDFs) by burning or heating chlorophenates. Chemosphere 7: 269-281.

Rappe, C., Nygren, M., Buser, H.R. and Kauppinen, T. 1981. Occupational exposure to polychlorinated dioxins and dibenzofurans. In Impact of chlorinated dioxins and related compounds on the environment. Edited by O. Hutzinger, R.W. Frei, E. Merian and F. Pocchiari. Pergamon Press, Oxford. pp. 495-513 (In Press).

Reggiani, G. 1978. Medical problems raised by the TCDD contamination in Seveso, Italy. Arch. Toxicol. 40: 161-188.

Reggiani, G. 1981. Localized contamination with TCDD - Seveso, Missouri and other areas. In Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzo-dioxins and related products. Edited by R.D. Kimbrough. Top. Environ. Health. 4 (9B2): pp 303-371.

Roberts, J.R. and Marshall, W.K. 1980. Retentive capacity: An index of chemical persistence expressed in terms of chemical-specific and ecosystem-specific parameters. Ecotoxicol. Environ. Safety 4: 158-171.

Roberts, J.R., deFreitas, A.S.W. and Gidney, M.A.J. 1977. Influence of lipid pool size on bioaccumulation of the insecticide Chlordane by Northern Redhorse suckers (Moxostoma macrolepidotum). J. Fish. Res. Board Can. 34: 89-97.

Roberts, J.R., Rodgers, D.W., Bailey, J.R. and Rorke, M.A. 1978. Polychlorinated biphenyls: Biological criteria for an assessment of their effects on environmental quality. Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality. National Research Council of Canada. NRCC #16077. 172 pp.

Roberts, J.R., Mitchell, M.S., Boddington, M.J., Ridgeway, J.M., and Miller, D.R. 1981. A simple computer model as a screen for persistence. In NRCC 1981c.

Robinson, I. and Smillie, R.D. 1977. Identification and quantitation of phenols and acids in Thunder Bay and St. Mary's River. Ontario Ministry of the Environment. Organic Trace Contam. Sect. Rpt. #7715.

Rose, J.Q., Ramsey, J.C., Wentzler, T.H., Hummel, R.A. and Gehring, P.J. 1976. The fate of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin following single and repeated oral doses in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 36: 209-226.

Ryan, J.J. and Pilon, J.C. 1980. High-performance liquid chromatography in the analysis of chlorinated dibenzo-p-dioxins and bibenzofurans in chicken liver and wood shaving samples. J. Chromotogr. 197: 171-180.

Ryan, J.J. and Pilon, J.C. 1981. Chlorinated-dibenzodioxins and -dibenzofurans in chicken liver and litter arising from pentachlorophenol contamination of wood shavings. In Impact of chlorinated dioxins and related compounds on the environment. Edited by O. Hutzinger, R.W. Frei, E. Merian and F. Pocchiari. Pergamon Press, Oxford. pp. 183-189 (In Press).

Safe, S., Wyndham, C., Crawford, A. and Kohli, J. 1978. Metabolism: detoxification or toxification. In Aquatic pollutants: transformation and biological effects. Edited by O. Hutzinger, I.A. van Lelyveld and B.C.J Zoetemian. Pergamon Press, Oxford. pp. 229-307.

Saffiotti, U. 1977. Scientific bases of environmental carcinogenesis and cancer prevention: Developing an interdisciplinary science and facing its ethical implications. J. Toxicol. Environ. Health 2: 1435-1447.

Saint-Ruf, G. 1978. The structure and biochemical effects of TCDD. In Dioxin: Toxicological and chemical aspects. Edited by F. Cattabeni, A. Cavallaro and G. Galli. SP Medical and Scientific Books, New York. pp. 157-162.

Sato, M.M., Klemmer, H.W., Wong, L., Reichert, E.L., Korsak, R.J. and Rashad, M.N. 1978. Clinical findings in workers exposed to pentachlorophenol. Final report to Am. Wood Preserves Assoc.

Schull, L.R., Foss, M., Anderson, C.R. and Feighner, K. 1981. Usage patterns of chemically treated wood on Michigan diary farms. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 26: 561-566.

Schwetz, B.A., Norris, J.M., Sparschu, G.L., Rowe, V.K., Gehring, P.J., Emerson, J.L. and Gerbig, C.G. 1973. Toxicology of chlorinated dibenzo-ρ-dioxins. Environ. Health Persp. 5: 87-99.

Scott, M.L., Vadehra, D.V., Mullenhoff, P.A., Rumsey, G.L. and Rice, R.W. 1971. Results of experiments on the effects of PCBs on laying hen performance. Proc. Cornell Nutrition Conf., Buffalo. pp. 56-64.

Seiler, J.P. 1973. A survey on the mutagenicity of various pesticides. Experientia 29: 622-623.

Sharma, R.P. and Gehring, P.J. 1979. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin (TCDD) on splenic lymphocyte transformation in mice after single and repeated exposures. Ann. N.Y. Acad. Sci. 320: 487-497.

Shih, C., Alkerman, D., Scinto, L. and Johnson, B. 1980. Emissions of polychlorinated dibenzo-ρ-dioxins (PCDDs) and dibenzofurans (PCDFs) from the combustion of fossil fuels, wood, and coal refuse. US Environmental Protection Agency Contract 68-02-3138. Draft Dec. 1980.

Singh, J. 1981. Personal Communication. Laboratory Services Division, Agriculture Canada.

Smith, F.A., Schwetz, B.A. and Nitschke, K.D. 1976. Teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin in CF-1 mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 38: 517-523.

Southworth, G.R. 1979. Transport and transformation of anthracene in natural waters. In Aquatic toxicology. Edited by L.L. Marking and R.A. Kimerle. ASTM STP 667: pp 359-380.

SRI International. 1978. Environmental pathways of selected chemicals in freshwater systems. Pt.I. Background and experimental procedures. Pt.II. Laboratory studies. US Environmental Protection Agency. NTIS, US Dept. Commerce # PB-274548 and -288511.

Stalling, D. 1981. Personal Communication to M.J. Boddington. US Fish and Wildlife Service, Columbia, Missouri.

Stehl, R.H., Papenfuss, R.R., Bredeweg, R.A. and Roberts, R.W. 1973. The stability of pentachlorophenol and chlorinated dioxins to sunlight, heat, and combustion. Adv. Chem. Ser. 120: 119-125.

Svec, H. 1981. Private communication to W.B. Crummett. Dow Chemical Co., Midland, Michigan.

Taylor, J. 1981. Personal Communication to J.R. Roberts. Plant Products and Quarantine Directorate, Agriculture Canada.

Tenchini, M.L., Giorgi, R., Crimaudo, C., Simoni, G., Nuzzo, F. and DeCarli, L. 1977. Approaches to examination of genetic damage after a major hazard in chemical industry: Preliminary cytogenetic findings on TCDD-exposed subjects after Seveso accident. Expert Conference on Genetic Damage Caused by Environmental Factors, Oslo. May 11-13, 1977.

TGOEP. 1974. Occupational exposure to pesticides. Rpt. to Federal Working Group or Pest Management from the Task Group on Occupational Exposure to Pesticides. NTIS, US Dept. Commerce #PB-244259. 154 pp.

Thigpen, J.E., Faith, R.E., McConnell, E.E. and Moore, J.A. 1975. Increased susceptibility to bacterial infection as a sequela of exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin. Infect. Immunol. 12: 1319-1324.

Thomas, P.T. and Hinsdill, R.D. 1979. The effect of perinatal exposure to tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin on the immune response in mice. Drug Chem. Toxicol. 2: 77-98.

Thompson, G.E., Hussain, H., Parry, J. and Gilbride, P.J. 1978. Hydrogeological control and cleanup of soil and ground water contaminants at Northern Wood Preserves Ltd. Presented at Ontario Indust. Waste Conf., Toronto. June 18-21, 1978.

Thorgeirsson, S.S. and Nebert, D.W. 1977. The Ah locus and the metabolism of chemical carcinogens and other foreign compounds. Cancer Res. 25: 149-193.

Thunberg, T. and Ahlborg, U.G. 1980. Effects of dietary vitamin A (retinol) on the reduction of hepatic retinol storage caused by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin. In Mechanics of toxicity and hazard evaluation. Edited by B. Holmsted, R. Lauwerys, M. Mercier and M. Roberfroid. Elsevier/North Holland Biomedical Press. pp 521-524.

Thunberg, T., Ahlborg, U.G. and Johnsson, H. 1979. Vitamin A (retinol) status in the rat after a single oral dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin. Arch. Toxicol. 42: 265-274.

Thunberg, T., Ahlborg, U.G., Hakansson, H., Krantz, C. and Monier, M. 1980. Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin on the hepatic storage of retinol in rats with different dietary supplies of Vitamin A (retinol). Arch. Toxicol. 45: 273-285.

Tiernan, T.O. 1980. Direct Testimony of Dr. Thomas, O. Tiernan. Before US EPA. In Re: The Dow Chemical Company. et al. Docket No. 415, et al. Exhibit 222.

Tolmasoff, J.M., Ono, T. and Cutler, R.C. 1980. Superoxide dismutase: Correlation with life span and specific metabolic rate in primate species. Proc. Natl. Acad. Sci. 77: 2777-2781.

Toth, K., Sugar, J., Samfai-Relle, S. and Bence, J. 1978. Carcinogenic bioassay of the herbicide 2,4,5-trichlorophenoxyethanol (TCPE) with different 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin (dioxin) content in Swiss Mice. Prog. Biochem. Pharmacol. 14: 82-93.

Toth, K., Samfai-Kelle, S., Sugar, J. and Bruce, J. 1979. Carcinogenicity testing of the herbicide 2,4,5-trichlorophenoxy ethanol containing dioxin or of pure dioxin in Swiss mice. Nature 278: 548-549.

Townsend, D.I. 1980. The use of dioxin isomer group ratios to identify sources and define background levels of dioxins in the environment. J. Environ. Sci. Health B15: 571-609.

Tulp, M.T.M. and Hutzinger, O. 1978. Rat metabolism of polychlorinated dibenzo-ρ-dioxins. Chemosphere 7: 761-768.

Tung, Ton That, Tran Thi An, Nguyen Dang Tam, Pham Hoang Phiet, Nguyen Nhu Bang, Ton That Back, Hoang Van Son and Do Kin Sou. 1973. Le cancer primaire du foie au Viet-Nam. Chirurgie 99: 427-436.

Uthe, J.F., Chou, C.L. and Scott, D.O. 1981. The state of the art of environmental pollution level monitoring using resident biota populations. MS. Paper presented at Statistical Aspects of the use of Biological Indicators in Pollution Monitoring. ICES, Nantes, France.

Van Logten, M.J., Gupta, B.N., McConnell, E.E. and Moore, J.A. 1980. Role of the endocrine system in the action of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on the thymus. Toxicology 15: 135-144.

Van Miller, J.P., Marlar, R.J. and Allen, J.R. 1976. Tissue distribution and excretion of tritiated tetrachlorodibenzo-p-dioxin in non-human primates and rats. Food Cosmet. Toxicol. 14: 31-34.

Van Miller, J.P., Lalich, J.J. and Allen, J.R. 1977. Increased incidence of neoplasms in rats exposed to low levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Chemosphere 10: 625-632.

Vecchi, A., Montavani, A., Sironi, M., Luini, W., Cairo, M. and Garattini, S. 1980. Effect of acute exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on humoral antibody production in mice. Chem. Biol. Interact. 30: 337-342.

Veith, G.D., De Foe, D.L. and Bergstedt, B.V. 1979. Measuring and estimating the bioconcentration factor of chemicals in fish. J. Fish Res. Board Can. 36: 1040-1048.

Vinopal, J.H. and Casida, J.E. 1973. Metabolic stability of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in mammalian liver microsomal systems and in living mice. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 1: 122-132.

Vos, J.G. and Moore, J.A. 1974. Suppression of cellular immunity in rats and mice by maternal treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 47: 777-794.

Vos, J.G., Moore, J.A. and Zinkl, J.G. 1973. Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the immune system of laboratory animals. Environ. Health Persp. 5: 149-162.

Vos, J.G., Moore, J.A. and Zinkl, J.G. 1974. Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in C57B1/6 mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 29: 229-241.

Vos, J.G., Kreenftenberg, J.G., Engel, H.W., Minderhoud, A. and van Noorle-Jansen, L.M. 1978. Studies on 2,3,7,8-TCDD-induced immune suppression and decreased resistance to concentrations and effect of thymosin treatment. Toxicology 9: 75-86.

Wagner, J.G. 1971. Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics. Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois. 375 pp.

Ward, C.T. and Matsumura, F. 1976. Studies on the degradation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin (TCDD) in lake water and sediment. NTIS, US Dept. Commerce # PB-264881.

Ward, C.T. and Matsumura, F. 1977. Fate of 2,4,5-T contaminant, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin (TCDD) in aquatic environments. NTIS, US Dept. Commerce # PB-264187.

Ward, C.T. and Matsumura, F. 1978. Fate of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-ρ-dioxin (TCDD) in a model aquatic environment. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 7: 349-357.

Wasserman, M., Wasserman, D., Cucos, S. and Miller, H.J. 1979. World PCB map: Storage and effects in man and his biologic environment in the 1970s. Ann. N.Y. Acad. Sci. 320: 69-124.

Wassom, J.S., Huff, J.E. and Loprieno, N. 1977/78. A review of the genetic toxicology of chlorinated dibenzo-ρ-dioxins. Mutation Res. 47: 141-160.

Weil, C.S. 1972. Statistics vs safety factors and scientific judgement in the evaluation of safety for man. Toxicol. Appl. Pharmacol. 21: 454-463.

Whelan, Rt. Hon. E. 1980. 2,4-D tests. News Release. Agriculure Canada, October 23, 1980.

WHO. 1976. Vitamin A deficiency and xenophthalmia. World Health Organisation Tech. Rpt. Ser. 590.

Williams, D.T., Cunningham, H.M. and Blanchfield, B.J. 1972. Distribution and excretion studies of octachlorodibenzo-ρ-dioxin in the rat. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 7: 57-62.

Wipf, H.N., Homberger, E., Neuner, N., Ranalder, U.B., Vetter, V., and Vuilleumier, J.P. 1981. TCDD-levels in soil and plant samples from the Seveso area. In Impact of chlorinated dioxins and related compounds on the environment. Edited by O. Hutzinger, R.W. Frei, E. Merian and F. Pocchiari. Pergamon Press, Oxford. pp. 115-126 (In Press).

Wolf, G. 1980. Vitamin A. In Nutrition and the adult, micronutrients. Edited by R.B. Alfin-Slater and D. Kritchevsky. Plenum Press, New York. pp 97-203.

Wyllie, J.A., Gabica, J. Benson, W.W. and Yoder, J. 1975. Exposure and contamination of the air and employees of a pentachlorophenol plant. Idaho, USA, 1972. Pest. Monit. J. 9: 150-153.

Yalkowsky, S.H., Orr, R.J. and Valvani, S.C. 1979. Solubility and partitioning. 3. The solubility of halobenzenes in water. Am. Chem. Soc. 18: 351-353.

Young, A.L. 1980. The chlorinated dibenzo-p-dioxins. In The Science of 2,4,5-T and associated phenoxy herbicides. Edited by R.W. Bovey and A.L. Young. John Wiley and Sons Inc., Toronto. pp 133-205.

Young, A.L., Thalken, C.E. and Ward, W.E. 1975. Studies of the ecological impact of repetitive aerial applications of herbicides on the ecosystem of test area C-52A, Elgrin AFB, Florida. NTIS, US Dept. Commerce # AD-A032, 773. 142 pp.

Young, A.L., Calcagni, J.A., Thalkeu, C.E. and Tremblay, J.W. 1976a. The toxicology, environmental fate and human risk of herbicide orange and its associated dioxin. United States Air Force Rpt # OEHL-TR-78-92.

Young, A.L., Thalken, C.E., Arnold, E.L., Cupello, J.M. and Cockerham, L.G. 1976b. Fate of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the environment: Summary and decontamination recommendations. United States Air Force Academy Rpt # TR-76-18. 41 pp.

Zabik, M.E. and Zabik, M.J. 1980. Dioxin levels in raw and cooked liver, loin steaks, round and patties from beef fed technical grade pentachlorophenol. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 24: 314-339.

Zach, J.A. and Suskind, R.R. 1980. The mortality experience of workers exposed to tetrachlorodibenzo-p-dioxin in a trichlorophenol process accident. J. Occup. Med. 22: 11-14.

Zapp, J.A. Jr. 1977. Extrapolation of animal studies to the human situation. J. Toxicol. Environ. Health 2: 1425-1434.

Zepp, R.G. and Cline, D.M. 1977. Rates of direct photolysis in aquatic environments. Environ. Sci. Technol. 11: 359-366.

Zitko, V. and Hutzinger, O. 1976. Uptake of chloro and bromobiphenyls, hexachloro- and hexabromobenzene by fish. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 16: 665-673.

Zitko, V., Hutzinger, O. and Choi, P.M.K. 1974. Determination of pentachlorophenol and chlorobiphenyl in biological samples. Bull. Enviro. Contam. Toxicol. 12: 649-653.

INDEX DES SUJETS

N.B. Les numéros qui suivent les entrées indiquent le chapitre, la section, le paragraphe etc., par exemple 4343 indique chapitre 4, Section 3, paragraphe 4, alinéa 3.

Acide aminolévulinique-synthétase (ALAS), 4342, 571
Acide dichlorophénoxyacétique (2,4-D), voir Sources-Chimiques
Acide trichlorophénoxyacétique (2,4,5-T), voir Sources-Chimiques
Agriculture, voir Sources
Animaux
  Mammifères (bétail), 341
    bioaccumulation, 31, 622
    catabolisme, 31
    létalité, 52
    voie d'exposition, 642
  Oiseaux, 341
    Exposition, 624
    Goélands, oeufs, 2133, 22, 341, 342
    Indicateurs de pollution, 342
    Poulets
      Bioaccumulation, 622, 624, 642
      Toxicité, 4342, 44
        létalité, 44
        oedème du poulet, 44
        signes et symptômes, 431
  Poisson
    Bioaccumulation, 2133, 22, 31, 3232, 3251, 334, 341, 624
    Indicateurs de pollution, 332, 341, 342
    Régime humain, 5344, 622
    Toxicité, 45
      létalité, 45, 52
    Voie d'exposition, 624
  Primates (non humains)
    Métabolisme, 422, 571
    Toxicité, 5321, 571
      létalité, 431, 52, 5321
      pathologie, 431, 435, 5341
      signes et symptômes, 431, 433, 434, 513 5321, 5322, 5341
      voir aussi Tératogénèse
  Rongeurs
    Métabolisme, 341, 421 à 423, 4241, 4242
    Toxicité
      bioaccumulation, 624
      induction enzymatique, 4342, 571
      létalité, 431, 45, 52, 5312, 561
      mécanismes, 571
      morphologie cellulaire, 46
      pathologie, 435, 561
      signes et symptômes, 431, 433, 513, 5341, 561
      voir aussi Carcinogénèse, Immunotoxicité, Mutagénèse, Tératogénèse
Anomalie congénitale, voir Tératogénèse

Bioaccumulation, 3232
  Prévision et vérification, 3252
  Théorie de la prévision, 3251
  Voies d'exposition, 624
  voir aussi Animaux, Persistance

Cancer, voir Carcinogénèse
Caractéristiques acquises, voir Génétique
Carcinogénèse, 511, 513 à 516, 5344, 571
  Humaine, 422, 5332, 5333, 5341, 5342, 5344
  Mode d'action, 5313
  Rongeurs, 46, 52, 5311 à 5314, 5341 à 5344
Carence vitaminique, 571
Catabolisme, voir Métabolisme
Cellules, voir Génétique
Cendres volantes, voir Sources-Combustion
Chromosomes, voir Génétique
Colombie-Britannique
  Décharges de produits chimiques, 214
  Préservateurs du bois, 215

2,4-D, voir Sources-Chimiques
Dégradation microbienne
  Ecosystème aquatique, 334
  Prévision et vérification, 3242
  Théorie de la prévision, 3241
Dichlorodibenzo-p-dioxine (D_2CDD)
  Carcinogenèse, 5312, 5313
  Létalité, 52
  Mutagénèse, 552
  Teratogénèse, 541, 542
Dichlorophénoxy (2,4-D) voir Sources-Chimiques
Dioxine, voir Polychlorodibenzo-p-dioxine
DNA, RNA, 4243, 5313, 551, 562, 571
Dose
  Dose pratiquement sûre, 5341 à 5344, 623
  Niveaux sans effet, 5343
    humains, T_4CDD, 5341
    oiseaux, T_4CDD, 44
    rongeurs, 5341, 542, 561
Dynamique des polluants, 331 à 334, 341, 342

Eau
  Persistance, 22, 31, 3251, 331, 332, 341
    Dégradation
      photolyse, 3212
      sorption sur les sédiments, 3231
      volatilisation, 3221, 3222
Elimination, voir Métabolisme
Engrais, boue, 2131, 334
Exposition, 61
  Accidentelle, 4341, 5331 à 5333, 621 à 623, 641, 642
  Accidents industriels, 5332, 564
  Agriculture, 22, 622
  Alimentaire, 622
    voir aussi Animaux
  Dermique, 621
  Domestique, 622, 63, 632, 641, 642
  Inhalation, 623, 624
  Modes d'exposition, 63, 631, 64, 641, 642
  Professionnelle, 432, 5331, 621, 63, 631, 641
    scientifiques, 432, 5331
  voir aussi Sources

Furane, voir Polychlorodibenzofuranes

Génétique
  Aberrations chromosomiques, 5333, 552
  Morphologie cellulaire, 46, 5333
  Sensibilité acquise, 572
  voir aussi Mutagénèse, Tératogénèse
Glutathione-S-transférase (GST), 4342, 571
Grands Lacs, 334
  Mirex, 342
  T_4CDD, 22

Heptachlorodibenzo-p-dioxine (H_7CDD)
  Dégradation, 3212
  Exposition professionnelle, 631
  Sources
    fumée de cigarette, 623
    préservateurs du bois, 22

Heptachlorodibenzo-p-dioxine (H_7CDD) (suite)
  Toxicité
    immunotoxicité, 561
    oedème du poulet, 44
    oiseaux, 44
Heptachlorodibenzofurane (H_7CDF), 631
Herbicides, voir Sources-Chimiques
Hexachlorodibenzo-p-dioxine (H_6CDD), 211, 334
  Dégradation, 3212
  Exposition professionnelle, 631
  Sources
    cendres volantes, 212
    fumée de cigarette, 623
    préservateurs du bois, 22
  Toxicité
    carcinogénèse, rongeurs, 5312, 5314, 5343
    létalité, 52
    oedème du poulet, 44
    tératogénèse, 541, 542
Hexachlorodibenzofurane (H_6CDF), 423
Hexachlorophène, 211, 215
Humains
  Exposition, voir Exposition
  Métabolisme, 422
  Régime, poisson, 5344, 622
  Résidus
    lait, 2133
    sang, 642
  Toxicité, 422, 4343
    immunotoxicité, 564
    létalité, 422
    modification de l'activité enzymatique, 4342
    morphologie cellulaire, 46
    signes et symptômes, troubles, 431, 432, 44, 513, 5332 à 5335, 5341, 564
  voir aussi Carcinogénèse
Hydroxylase d'hydrocarbure arylique (AHH), 4342, 46, 5313, 571, 572
Hypothèse de la chimie du feu, 2131 à 2133

Immunotoxicité, 511, 516, 56, 565, 571
  Humains, 564
  Rongeurs, 56, 561
    cellulaire, 562
    fonction humorale immune, 562, 563, 565
    susceptibilité aux infections, 561, 565
Incinération, voir Sources-Combustion

Lac Ontario, 334
  Mirex, contamination, 22, 342
  Poisson, 22
Létalité, 431, 511, 512, 52, 571, 572
  Poisson, 45, 52
  Primates, 431, 5321
  Rongeurs, 431, 5312, 561

Mammifères, voir Animaux
Matrices de surveillance, 33, 334, 341, 342
Métabolisme
  Absorption, 421, 571
  Catabolisme, 3251, 4243, 571, 624
  Distribution tissulaire, 422
  Elimination
    mode, 4242
    taux, 4241
  Rétention tissulaire, 423
  T_4CDD, 31
  Transfert placentaire, 423
  Voies d'exposition, 624
Mitose, 46, 5311, 562
Modélisation mathématique
  Devenir et persistance, 33
  Extrapolations de la carcinogénicité, 534
Modification de l'activité enzymatique, 5312, 5333, 571, 572
  Acide aminolévulinique-synthétase (ALAS), 4342, 571
  Glutathione-S-transferase (GST), 4342, 571
  Hydroxylase des hydrocarbures aryliques (AHH), 4342, 46, 5313, 571, 572
  Oxydase à fonction mixte (MFO), 4242, 571
Mort, voir Létalité
Mutagénèse
  Bactéries, 551
  Rongeurs, 552
  voir aussi Génétique

Nouvelle-Ecosse, usines de préservation des bois, 22

Octochlorodibenzo-p-dioxine (O_8CDD), 334, 341
  Dégradation, 3212
  Exposition, 622, 631
  Sources, 211
    fumée de cigarette, 623
    préservateurs du bois, 22
  Toxicité, 572
    immunotoxicité, 561
    létalité, 52, 572
    mutagénèse, 551
    oedème du poulet, 44
    tératogénèse, 541
Oiseaux, voir Animaux
Ontario
  Décharges de produits chimiques, 214
  Incinérateurs municipaux, cendres volantes, 215

Pentachlorodibenzo-p-dioxine (P_5CDD), 572
Pentachlorodibenzofurane (P_5CDF), 423, 5311
  Immunotoxicité, 561
Pentachlorophénol (P_5CP), 211, 31, 334, 335, 432, 623
  Apport, 215, 334
  Exposition, 621, 631, 641, 642
  Sources, papier, 622
  Toxicité, 435
    carcinogénèse, 5311 à 5313, 5343
    immunotoxicité, 561
Persistance
  Dynamique des polluants, 331 à 334, 341, 342
  Ecosystème aquatique, 331 à 334, 341, 342
  Matrices de surveillance, 22, 334, 341, 342, 624
  voir aussi Bioaccumulation, Dégradation microbienne, Photolyse, Sorption des sédiments, Volatilisation
Pesticides, voir Sources-Chimiques
Pharmacocinétique, 42
Photolyse, 31
  Prévision et vérification, 3212
  Théorie de la prévision, 3211
Poisson, voir Animaux
Polychlorobiphényles (PCB), 22, 341, 5311
  Carcinogénèse, 5313
  Effets, 5311
  Modification de l'action enzymatique, 571
  Persistance, 3222, 3232, 3242
  Sources, 2132
  Voies d'exposition, 624
Polychlorodibenzo-p-dioxine
  Catabolisme, 4243
  Cellules, 46

INDEX DES SUJETS

Polychlorodibenzo-p-dioxine (suite)
Dégradation microbienne, 3242
Dynamique des polluants, 334, 341
Induction enzymatique, 4243, 4342
Matrice de surveillance, 342
Propriétés, 11
voir aussi Dichlorodibenzo-p-dioxine, Heptachlorodibenzo-p-dioxine, Hexachlorodibenzo-p-dioxine, Octachlorodibenzo-p-dioxine, Pentachlorodibenzo-p-dioxine, Tétrachlorodibenzo-p-dioxine, Trichlorodibenzo-p-dioxine
Polychlorodibenzofurane (PCDF)
Bioaccumulation, 341
Carcinogénèse, 5311
Métabolisme, 422, 423, 4241
Modification de l'activité enzymatique, 4243, 571
Source, combustion, 212, 2132 à 2134
voir aussi Hexachlorodibenzofurane, Heptachlorodibenzofurane, Pentachlorodibenzofurane, Tétrachlorodibenzofurane
Polychloroterphényles, 2132
Poulets, voir Animaux-Oiseaux
Préservateurs du bois, voir Sources-Chimiques
Primates (non humains), voir Animaux

Québec, incinérateurs municipaux, 215

Résidus, voir Bioaccumulation, Persistance

Sensibilité acquise, 572
Sol, sédiments
Absorption, 31, 3231, 3232
Photolyse, 3212
Résidus, 2131, 2133, 334
indicateurs de pollution, 341, 342
Sorption dans les sédiments, 3231, 341
Effets, souris, 5312
Prévision et vérification, 3232
Théorie de la prévision, 3231
Sources
Agricoles, 22, 622, 632, 642
Chimiques, 211, 214, 641
Herbicides, 552, 621, 641, 642
2,4-D, 211
Apport dans l'environnement, 215
Exposition, 5312, 621, 622
Tératogénèse, 541
2,4,5-T, 211, 334
Apport dans l'environnement, 215, 22
Exposition, 5312, 621, 622, 632, 641
Poulets, 44
Toxicité
aberrations chromosomiques, 552
tératogénèse, 541
Pesticides, 211, 3222, 3231, 622, 641
Préservateurs du bois, 215, 22, 334, 621, 623, 631, 641
Combustion, 212, 2131 à 2134, 215, 22
Cendres volantes, 212, 2131, 2133, 2155, 334
Cigarettes, 2131, 2134, 215, 623
Combustion du bois, 2131, 2133, 2134, 215, 22
Echappement automobile, 2131, 2133, 2134, 215
Incinérateurs, 212, 2131, 2133, 2134, 215, 22
Moteurs, 2134
Production d'énergie, 2131 à 2134, 215
Traitement des bois, 2133, 215, 22, 334, 622, 631
Papier, 622
voir aussi Exposition

2,4,5-T, voir Sources-Chimiques
Tératogénèse, 511, 514
Poisson, 45
Poulets, 541
Tératogénèse (suite)
Primates (non humains), 541, 542
Rongeurs, 541, 542, 571, 572
voir aussi Génétique
Tétrachlorodibenzo-p-dioxine (T_4CDD)
Exposition, 621 à 624
dose pratiquement sûre, 5341, 5343
Isomères, 22
Métabolisme, 571, 624
absorption, 421
catabolisme, 4243
distribution dans les tissus, 422
élimination, 4241, 4242
Persistance, 31
bioaccumulation, 2133, 3251, 3252, 341
dégradation microbienne, 3242
dynamique de la pollution, 333, 334, 341 342
photolyse, 3212
sorption sur les sédiments, 3232, 342
volatilisation, 3222
Toxicité, 211, 41, 4243, 572
Animaux
oiseaux, 44, 541, 623, 624
poisson, 45, 623, 624
poulet, 44, 541
primates, 5321, 541
rongeurs, 5311 à 5314, 5333, 5341 à 5344, 541, 561, 572, 624
Effets biochimiques, 4341, 571
Carcinogénèse, 513, 5313
humains, 533, 5341, 5344
rongeurs, 5311 à 5314, 5341, 5343
Humains, 5331
Immunotoxicité, 56, 561 à 565
Induction enzymatique, 4342 à 4344, 46, 5313 5333, 571
Létalité, 431, 521, 5312, 5321, 571
Morphologie cellulaire, 46
Mutagénèse, 551, 552
Pathologie, 435, 561
Signes et symptômes, 431, 432, 433, 44, 513 5321, 5322, 5331, 571
Tératogénèse, 541, 542
Tétrachlorodibenzofurane (T_4CDF)
Immunotoxicité, 561
Métabolisme, 421 à 423, 4241, 4242
Tétrachlorophénol (T_4CP), 211, 215
Exposition, 631
Oiseaux, effets, 44
Toxicité,
Critère, 511
Mécanismes, 517, 571, 572
Pathologie, 435, 437
Signes et symptômes, 431 à 433, 4341, 44, 45, 5312, 5321, 5322, 5331 à 5334, 5341
voir aussi Carcinogénèse, Immunotoxicité, Létalité, Mutagénèse, Tétratogénèse, Modification de l'activité enzymatique
Trichlorodibenzo-p-dioxine (T_3CDD)
Dégradation, 3212
Létalité, 572
Trichlorophénol (T_3CP), 211, 432
Exposition, 5331 à 5333
Sources, 22
Tumorigénèse, voir Carcinogénèse
Traitement des bois, voir Sources-Chimiques

Volatilisation
Ecosystème aquatique, 334
Prévision et vérification, 3222
Théorie de la prévision, 3221

PUBLICATIONS

of the
du

Environmental Secretariat
Secrétariat de l'environnement

NRCC Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality
CNRC-Comité associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement

NRCC No. / CNRC nº	
12678	Inventory of Pollution-Relevant Research in Canada. Interim Report, Vols. 1, 2. Etat de recherches sur la pollution au Canada. Rapport provisoire, Tomes 1, 2. 1972. 310 pp. $6.50.
14108	Inventory of Pollution-Relevant Research in Canada. Vols. 3, 4. Etat de recherches sur la pollution au Canada. Tomes 3, 4. 1975. 558 pp. $6.50.
12226	Environmental Fluoride (Special Report). 1971. 39 pp.
12226	Le fluor dans l'environnement. 1971. 41 pp.
13079	Detection and Inactivation of Enteroviruses in Water. 1973. 26 pp. $1.25.
13236	Détection et inactivation des entérovirus dans l'eau. 1973. 30 pp. $1.25.
13090	Problems and Selection of Topics for Compilation of Cause/Effect Data. 1973. 51 pp. $1.25.
13339	Problèmes et choix de thèmes en vue d'une compilation de données cause/effet. 1974. 45 pp. $1.25.
13501	The Effects of Pulp and Paper Wastes on Aquatic Life with Particular Attention to Fish and Bioassay Procedures for Assessment of Harmful Effects. 1973. 60 pp. $2.50.
13502	L'effet des déchets de pâtes et papier sur la vie aquatique. 1974. 75 pp. $2.50.
13566	A Criteria Digest on Radioactivity in the Environment. 1974. 53 pp. $1.50.
13567	Un résumé de critères sur la radioactivité dans l'environnement. 1974. 45 pp. $1.50.
13682	Lead in the Canadian Environment. 1973. 116 pp. $2.00.
13683	Le plomb dans l'environnement canadien. 1973. 130 pp. $2.00.
13684	Picloram: The Effects of Its Use as a Herbicide on Environmental Quality. 1974. 128 pp. $1.00.
13685	Piclorame: les effets de son utilisation comme herbicide sur l'état de l'environnement. 1974. 130 pp. $1.00.
13686	A Method of Monitoring Nationally for Possible Delayed Effects of Various Occupational Environments. 1974. 42 pp. $1.25.
13687	Une méthode de surveillance nationale des effets possibles, à long terme, du milieu professionnel sur la santé. 1974. 40 pp. $1.25.
13688	Environmental Cause/Effect Phenomena Relating to Technological Development in the Canadian Arctic. 1974. 125 pp. $2.00.
13689	Phénomènes environnementaux de cause à effet liés au progrès technique dans l'arctique. 1974. 128 pp. $2.00.
13690	The Application of the Phosphorus Loading Concept to Eutrophication Research. 1974. 42 pp. $1.25.
13691	Application du concept de la vitesse d'apport de phosphore par unité de surface à la recherche sur l'eutrophisation. 1974. 44 pp. $1.25.

Available through prepaid purchase orders from

En vente, moyennant commandes prepayées, au Service des

Publications, NRCC/CNRC
Ottawa, Ontario K1A 0R6

NRCC No.
CNRC nº

14094 Chlordane: Its Effects on Canadian Ecosystems and Its Chemistry. 1974. 189 pp. $1.00.

14095 Chlordane: ses effets sur les ecosystèmes canadiens et sa chimie. 1975. 192 pp. $1.00

14096 Photochemical Air Pollution: Formation, Transport and Effects. 1975. 224 pp. $2.50.

14097 La pollution photochimique de l'air: sa formation, son transport et ses effets. 1976. 203 pp. $2.50

14098 Endosulfan: Its Effects on Environmental Quality. 1975. 100 pp. $1.25.

14099 Endosulfan: ses effets sur l'état de l'environnement. 1976. 98 pp. $1.25.

14100 Waterborne Dissolved Oxygen Requirements and Criteria With Particular Emphasis on the Canadian Environment. 1975. 111 pp. $2.00.

14101 Exigences et critères relatifs à l'oxygène dissous dans l'eau, et leurs particularités à l'environnement canadien. 1976. 111 pp. $2.00.

14102 Methoxychlor: Its Effects on Environmental Quality. 1975. 164 pp. $2.00.

14103 Méthoxychlore: ses effets sur l'état de l'environnement. 1976. 161 pp. $2.00.

14104 Fenitrothion: The Effects of Its Use on Environmental Quality and Its Chemistry. 1975. 162 pp. $2.00.

14105 Fénitrothion: effets de son utilisation sur l'état de l'environnement, et sa chimie. 1976. 164 pp. $2.00.

14106 Arboviruses and Human Health in Canada. 1975. 35 pp. $1.25.

14107 Arbovirus pathogènes au Canada. 1976. 40 pp. $1.25.

14109 Waste Heat in the Aquatic Environment. 1975. 40 pp. $1.00.

14110 Pollution thermique de l'environnement aquatique. 1976. 68 pp. $1.00.

15015 Sulphur and Its Inorganic Derivatives in the Canadian Environment. 1977. 426 pp. $5.00.

15016 Le soufre et ses dérivés mineraux dans l'environnement canadien. 1978. 441 pp. $5.00.

15017 Effects of Chromium in the Canadian Environment. 1976. 168 pp. $2.00.

15018 Les effets du chrome dans l'environnement canadien. 1977. 162 pp. $2.00.

15019 The Effects of Alkali Halides in the Canadian Environment. 1977. 171 pp. $2.00.

15020 Les effets des halogénures alcalins dans l'environnement canadien. 1977. 171 pp. $2.00.

15021 The Effects of Petroleum Refinery Liquid Wastes on Aquatic Life, with Special Emphasis on the Canadian Environment. 1976. 77 pp. $2.00.

15022 Les effets des déchets liquides du raffinage du pétrole sur la vie aquatique, particulièrement dans l'environnement canadien. 1977. 86 pp. $2.00.

15023 NTA (Nitrilotriacetic Acid) - An Ecological Appraisal. 1976. 46 pp. $1.25.

15024 NTA (acide nitrilotriacétique) - une analyse écologique. 1977. 48 pp. $1.25.

15383 Effects of Noise on Man. 1976. 87 pp. $2.50.

15384 Les effets du bruit sur l'homme. 1977. 92 pp. $2.50.

15385 *Bacillus thuringiensis*: Its Effects on Environmental Quality. 1976. 133 pp. $2.00.

15386 *Bacillus thuringiensis*: ses effets sur l'état de l'environnement. 1977. 127 pp. $2.00.

15387 Medicare Data: Its Use in Defining the Effects of the Environment on Health. 1977. 164 pp. $2.50.

15388 Les statistiques de l'assurance-maladie et leur rôle dans la définition de l'influence de l'environnement sur la santé. 1978. 166 pp. $2.50.

NRCC No.
CNRC nº

15389 Fenitrothion: The Long Term Effects of Its Use in Forest Ecosystems - Current Status. 1977. 18 pp. $1.00.

16074 Fénitrothion: effets à long terme de son utilisation dans les écosystèmes forestiers - situation actuelle. 1977. 20 pp. $1.00.

15391 Effects of Arsenic in the Canadian Environment. 1978. 363 pp. $2.00.

15392 Les effets de l'arsenic sur l'environnement canadien. 1979. 415 pp. $2.00.

16073 Proceedings of a Symposium on Fenitrothion: The Long-Term Effects of Its Use in Forest Ecosystems.
Comptes rendus du symposium sur le fénitrothion: les effets à long terme de son utilisation dans les écosystèmes forestiers.
1977. 628 pp. $10.00.

16075 Phenoxy Herbicides: Their Effects on Environmental Quality with Accompanying Scientific Criteria for 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-Dioxin (TCDD). 1978. 440 pp. $2.00.

16076 Herbicides phénoxy - analyse de leurs effets sur l'état de l'environnement accompagnée de critères scientifiques à l'égard de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine (TCDD). 1979. 452 pp. $2.00.

16077 Polychlorinated Biphenyls: Biological Criteria for an Assessment of Their Effects on Environmental Quality. 1978. 172 pp. $2.00.

16078 Polychlorobiphényles: critères biologiques pour évaluer leurs effets sur l'état de l'environnement. 1979. 208 pp. $2.00.

16079 Ecotoxicology of Chlorpyrifos. 1978. 314 pp. $2.00.

16080 Ecotoxicologie du chlorpyrifos. 1979. 250 pp. $2.00.

16081 Environmental Fluoride 1977. 1978. 152 pp. $2.00.

16082 Le fluorure dans l'environnement, 1977. 1979. 175 pp. $2.00.

16446 Effects of Ultraviolet Radiation on Man. 1978. 90 pp. $2.00.

16447 Les effets du rayonnement ultraviolet sur l'homme. 1979. 91 pp. $2.00.

16448 The Biological Effects of Radio-frequency and Microwave Radiation. 1979. 244 pp. $5.00.

16449 Effets biologiques des radiofréquences et des micro-ondes. 1980. 244 pp. $5.00.

16450 The Aqueous Chlorination of Organic Compounds: Chemical Reactivity and Effects on Environmental Quality. 1978. 136 pp. $2.00.

16451 Chloration en milieu aqueux de composés organiques: réactivité chimique et effets sur l'état de l'environnement. 1979. 149 pp. $2.00.

16452 Effects of Asbestos in the Canadian Environment. 1979. 185 pp. $3.00.

16453 Les effets de l'amiante dans l'environnement au Canada. 1980. 202 pp. $3.00.

16454 Copper in the Aquatic Environment: Chemistry, Distribution, and Toxicology. 1979. 227 pp. $3.00.

16455 Le cuivre dans l'environnement aquatique: chimie, répartition et toxicologie. 1980. 249 pp. $3.00.

16736 Effects of Lead in the Environment - 1978. Quantitative Aspects. 1979. 779 pp. $5.00.

16737 Effets du plomb dans l'environnement - 1978. Aspects quantitatifs. 1980. 853 pp. $5.00

16738 Report of a Special Conference on Hearing Threshold Levels of "Isolated" Human Populations.
Comptes rendus du symposium spécial sur les niveaux d'audition des populations humaines "isolées".
1978. 104 pp. $3.00.

16739 Effects of Mercury in the Canadian Environment. 1979. 290 pp. $3.00.

16742 Effets du mercure dans l'environnement au Canada. 1980. 292 pp. $3.00.

NRCC No.
CNRC nº

16740 Carbofuran: Criteria for Interpreting the Effects of Its Use on Environmental Quality. 1979. 191 pp. $2.00.

16741 Carbofurane: critères pour interpréter les effets de son utilisation sur l'état de l'environnement. 1980. 184 pp. $2.00.

16743 Effects of Cadmium in the Canadian Environment. 1979. 148 pp. $3.00.

16744 Les effets du cadmium dans l'environnement canadien. 1979. 150 pp. $3.00.

16745 Effects of Lead in the Canadian Environment - 1978. Executive Report.
Effets du plomb dans l'environnement canadien - 1978. Rapport administratif.
1979. 24 pp. $1.00.

17581 Water Hardness, Human Health, and the Importance of Magnesium. 1979. 119 pp. $3.00.

17582 Dureté de l'eau, santé et importance du magnésium. 1980. 123 pp. $3.00.

17583 Phthalate Esters in the Aquatic Environment. 1980. 108 pp. $3.00.

17584 Esters phtaliques dans l'environnement aquatique. 1981. 110 pp. $3.00.

17585 Executive Reports: Effects of Chromium, Alkali Halides, Arsenic, Asbestos. Mercury, and Cadmium in the Canadian Environment. 80 pp.
Rapports Administratifs: effets du chrome, des halogénures alcalins, de l'arsenic, de l'amiante, du mercure, et du cadmium sur l'environnement canadien. 92 pp.
1980. $3.00.

17586 A Case Study of a Spill of Industrial Chemicals - Polychlorinated Biphenyls and Chlorinated Benzenes. 1980. $5.00.

17587 Effects of Yellow Phosphorus in the Canadian Environment. 1981. 110 pp. $3.00.

17588 Effets du phosphore blanc sur l'environnement canadien. 1981. 112 pp. $3.00.

17589 Zinc in the Aquatic Environment: Chemistry, Distribution, and Toxicology. 1981. 145 pp. $3.00.

17590 Le zinc dans l'environnement aquatique: chimie, répartition et toxicologie. 1981. 152 pp. $3.00.

18128 Intestinal Parasites of Man in the Canadian Environment. 1980. 69 pp. $2.00.

18129 Les parasites intestinaux de l'homme dans l'environnement canadien. 1980. 70 pp. $2.00.

18132 Effects of Vanadium in the Canadian Environment. 1980. 94 pp. $2.00.

18133 Effets du vanadium dans l'environnement canadien. 1981. 92 pp. $2.00.

18134 Radioactivity in the Canadian Environment. 1980. 129 pp. $3.00.

18135 La radioactivité dans l'environnement canadien. 1981. 133 pp. $3.00.

18156 The Report of the [illegible] Panel Convened by the National Research Council of Canada to Review the Spill of Polychlorinated Biphenyls at the Federal Pioneer Ltd. Site in Regina, Saskatchewan. 30 January 1980. 15 pp.

18467 Hydrogen Sulfide in the Atmospheric Environment: Scientific Criteria for Assessing its Effects on Environmental Quality. 1981. 196 pp. $5.00.

18469 Ethylenethiourea: Criteria for the Assessment of its Effects on Man. 1980. 149 pp. $3.00.

18470 Ethylène-thiourée: critères pour evaluer ses effets sur l'homme. 187 pp. $3.00.

NRCC No.
CNRC nº

18471 Pesticide-Pollinator Interactions. 1981. 190 pp. $5.00.

18472 Interactions entre pesticides et pollinisateurs. 1981. 223 pp. $5.00.

18475 Acidification in the Canadian Aquatic Environment: Scientific Criteria for Assessing the Effects of Acidic Deposition on Aquatic Ecosystems. 1981. 369 pp. $10.00.

18476 Acidification dans l'environnement aquatique au Canada: critères scientifiques pour évaluer les effets du dépôt acide sur les écosystèmes aquatiques. 1982. 377 pp. $10.00.

18568 Effects of Nickel in the Canadian Environment. 1981. 352 pp. $4.00.

18569 Effets du nickel sur l'environnement canadien. 1982. 347 pp. $4.00.

18570 A Screen for the Relative Persistence of Lipophilic Organic Chemicals in Aquatic Ecosystems - An Analysis of the Role of a Simple Computer Model in Screening.
I. A Simple Computer Model as a Screen for Persistence.
II. An Introduction to Process Analyses and Their Use in Preliminary Screens of Chemical Persistence.
1981. 302 pp. $8.00.

18572 Effects of Propoxur on Environmental Quality with Particular Reference to its Use for Control of Biting Flies. 1982. 238 pp. $8.00.

18574 Polychlorinated Dibenzo-*p*-Dioxins: Criteria for Their Effects on Man and his Environment. 1981. 251 pp. $8.00.

18576 Polychlorinated Dibenzo-*p*-Dioxins: Limitations to the Current Analytical Techniques. 1981. 184 pp. $8.00.

18578 Chlorinated Phenols: Criteria for Environmental Quality. 1982. 191 pp. $8.00.

19244 Ultrasound: Characteristics and Biological Action. 1981. 284 pp. $8.00.

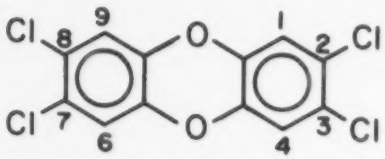
19245 Les ultrasons: caractéristiques et action biologique. 1982. 284 pp. $8.00.

Available through prepaid purchase orders from

En vente, moyennant commandes prepayées, au Service des

Publications, NRCC/CNRC
Ottawa, Ontario K1A 0R6

Liste des congénères[α] des polychlorodibenzo-ρ-dioxines classés par homologues[β] et isomères[γ]; (nombres d'isomères).



Système de numérotation des congénères

MONOCHLORO-(2)

1; 2;

DICHLORO-(10)

1,2; 1,3; 1,4;
1,6; 1,7; 1,8;
1,9; 2,3; 2,7;
2,8;

TRICHLORO-(14)

1,2,3; 1,2,4;
1,2,6; 1,2,7;
1,2,8; 1,2,9;
1,3,6; 1,3,7;
1,3,8; 1,3,9;
1,4,6; 1,4,7;
1,7,8; 2,3,7;

TETRACHLORO-(22)

1,2,3,4: 1,2,3,6;
1,2,3,7; 1,2,3,8;
1,2,3,9; 1,2,4,6;
1,2,4,7; 1,2,4,8;
1,2,4,9; 1,2,6,8;
1,2,6,7; 1,2,7,8;
1,2,6,9; 1,2,8,9;
1,2,7,9; 1,3,6,9;
1,3,6,8; 1,3,7,9;
1,3,7,8; 1,4,7,8;
1,4,6,9; 2,3,7,8;

PENTACHLORO-(14)

1,2,3,4,6; 1,2,3,4,7;
1,2,3,6,7; 1,2,3,6,8;
1,2,3,6,9; 1,2,3,7,8;
1,2,3,7,9; 1,2,3,8,9;
1,2,4,6,7; 1,2,4,6,8;
1,2,4,6,9; 1,2,4,7,8;
1,2,4,7,9; 1,2,4,8,9;

HEXACHLORO-(10)

1,2,3,4,6,7;
1,2,3,4,6,8;
1,2,3,4,6,9;
1,2,3,4,7,8;
1,2,3,6,7,8;
1,2,3,6,7,9;
1,2,3,6,8,9;
1,2,3,7,8,9;
1,2,4,6,7,9;
1,2,4,6,8,9;

HEPTACHLORO-(2)

1,2,3,4,6,7,8;
1,2,3,4,6,7,9;

OCTACHLORO-(1)

1,2,3,4,6,7,8,9;

[α] Le mot congénère est un terme général utilisé pour désigner les isomères de tous les homologues; il y a donc en tout 75 congénères de PCDD.

[β] Dans la présente publication, on définit comme homologue un groupe constitué d'isomères contenant un nombre donné d'atomes de chlore; ainsi la série homologue tétrachlorée contient donc 22 isomères.

[γ] Dans une série homologue, on différencie les isomères par la position (indice numérique) des atomes chlore.